ISSN : 0048 – 7848

VOL. 104 OCTOMBRIE - DECEMBRIE Nr. 4

2000

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI
EDITURA POLIROM IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Francu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe BĂLAN
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU

Secretar general de redacţie
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEANU,
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile DRUG, Lucian INDREI,
Ioan PETCU, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU,
Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 104/2000, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIALE

O. Bredeţean, Al.D. Ciochină: Farmacogenomica o promisiune pentru practica medicală 7

ACTUALITĂŢI

M. Pugeat: Génétique du syndrome des ovaires polykystiques et nouvelles perspectives therapeutiques 11
A. Covic, Laura Florea, Cristina Ungureanu, Maria Covic: Osteodistrofia renală (II) 21
M. Grigoriu: Cosideraţii radiobiologice în sarcoamele radioinduse de ţesuturi moi 27
Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Irina Răileanu: Detecţia scintigrafică preoperatorie şi intraoperatorie a nodulului sentinelă 31
D.N. Şerban, M. Nechifor, Simona Mihaela Slătineanu: Imidazolines and imidazolinic receptors role at the vascular level 37
Mădălina Filimon, V. Năstasă, M. Pavelescu, Cristina Băsu, V. Şunel: New Derivatives of m-Nitrobenzoyl-Asparagic Acid and m-Nitrobenzoyl-Asparagine with Antiinflamatory Action 45

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, C. Stanciu: Evaluarea necesităţii examinării tractului digestiv la pacienţii cu anemie feriprivă 51
Magda Mitu, F. Mitu, G.I. Pandele: Profilul clinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de cauză ischemică 55
A. Dimitriu, N. Nistor, Tania Condurache, O. Brumariu: The value of echocardiography for the assessment of the cardiac impairment in chronic renal failure in child 63
O. Brumariu, Ingrid Miron, I. Cernahoschi, Lilia Maimescu, Luminiţa Brădăţan, Al. Vlad, Elena Maxim: Manifestări osteo-articulare în leucemii, limfoame şi neuroblastoame la copil 67
Ana Stratone, F. Topoliceanu, O. Driga, Carmen Stratone, F. Filip, Roxana Chiruţă, C. Huceanu, V. Roguţ: Activitatea bioelectrică cerebrală în abstinenţa alcoolică 71
Iolanda Blidaru, Corina Cianga, Mihaela Zlei, F. Zugun, Maria Ţepeluş, S. Slătineanu, E. Carasevici: Dinamica citotoxicităţii natural - killer (NK) dependente în evoluţia sarcinii fiziologice 75
D.G. Goţia, Dana Gorduza, Isabella Murariu: Instabilităţile cronice scapulo-humerale la copil 79
V. Filip, C. Pleşa, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu: Eventraţiile după chirurgia laparoscopică 83
C. Hurubeanu, M. Neculoiu, Mariana Moldovan: Complicaţii imediate şi tardive ale transuretrorezecţiei de prostată 87
C. Bradea, D. Niculescu, C. Pleşa, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Dana Mihăilă, V. Filip: Colecistectomia laparoscopică în colecistopatiile nelitiazice 91
D. Pieptu, Şt. Luchian, M. Copăceanu, M. Popa, M. Hriscu, C. Stătescu: Ulcerul Marjolin dezvoltat pe cicatrici postcombustionale - afecţiune vindecabilă, dar neglijată 95

Oana Alexa, Simona Stolnicu, Emöke Horváth, J. Jung: Corelaţia între leziunile proliferative benigne ale sânului (mastopatia fibrochistică) şi apariţia carcinomului mamar 101
P. Plămădeală, Doina Mihăilă, Georgiana Strugariu: Studiu morfologic privind osteosarcoamele la copil 111
Daniela Bosnea, Carmen Stadoleanu, Fiona J. Boswell, D. Buiuc: Activitatea trovafloxacinei şi a moxifloxacinei asupra bacililor gram-negativ anaerobi 117
Demetra Socolov, Cristina Anton, Doina Azoicăi, C. Zanoschi, R. Socolov: Indicatori statistici ai cancerului de col în România în perioada 1992-1997 123
Gh. Dănilă, Lenuţa Profire, M. Costuleanu: Cercetări privind acţiunea bronhodilatatoare a unor noi compuşi xantinici 131
Carmen Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor, Anca Indrei, L.L. Indrei, Gr. Mihalache: Influenţa unor analogi sintetici ai prostaglandinei $F_{2\alpha}$ asupra pulmonului la şobolan 137
Monica Tatarciuc, Şt. Panaite, C.P.P. Neumann, Silvia Mârţu, Anca Viţalariu, C. Aanicăi, O. Ciobanu: Posibilităţi şi limite în cuantificarea solicitărilor biomecanice în structurile dento-parodontale 141
Silvia Mârţu, V. Burlui, Constanţa Mocanu, Norina Forna: Régénération parodontale a dérivés de la matrice proteique de l'email (Emdogain) - évaluation clinique 147

CAZURI CLINICE

Egidia Miftode, V. Luca, Florica Dănilă, Carmen Corcaci: Dificultăţi în diagnosticul sindromului febril prelungit la sugar 153
Ioana Cristina Luca, Norina Forna: Un caz atipic de neoplazie endocrină multiplă 157

TEHNICI ŞI METODE

Olivia Dorneanu, Annette Wittmer, Daniela Diculencu, Klaus Pelz: Gas chromatographic detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in pure cultures from respiratory specimens 161
Irina-Draga Căruntu: Histology teachware for the Web site of the University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi 167

TEZE DE DOCTORAT

pp. 173-178

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

A VII-a Conferinţă mondială de farmacologie clinică şi farmacoterapie 179
Al IX-lea Congres Internaţional asupra Magneziului MAG 2000 181
Psihiatria 2000. Tradiţii şi perspective. Congresul Naţional de Psihiatrie 183

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

Mircea Munteanu: O personalitate a învăţământului medical ieşean aproape uitată – profesor dr. Petruş Niculescu 185
Marcel Burdea: Cum am devenit pediatru 191

VIAŢA S.M.N.

pp. 193-194

* * *

Index alfabetic de autori: pp. 195-196
Index alfabetic de cuvinte cheie: pp. 197-198
Noutăţi: pp. 19-20, 25-26, 30, 36, 44, 50, 53-54, 70, 74, 82, 86, 94, 100, 110, 115-116, 122, 129-130, 140, 145-146, 151-152, 156, 160, 165-166, 184, 190, 192

Vol. 104/2000, Nr. 4

CONTENTS

EDITORIALS

O. Bredeţean, Al.D. Ciochină: Pharmacogenomics - a promise in clinical practice 7

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

M. Pugeat: Genetics of the polycistic ovarian syndrome and therapeutic perspectives 11
A. Covic, Laura Florea, Cristina Ungureanu, Maria Covic: Renal Osteodystrophy (II) ... 21
M. Grigoriu: Radiobiological considerations in radioinduced soft tissue sarcomas 27
Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, I. Răileanu: Presurgical and Intraoperative Scintigraphic Detection of Sentinel Node 31
D.N. Şerban, M. Nechifor, Simona Mihaela Slătineanu: Imidazolines and imidazolinic receptors role at the vascular level 37
Mădălina Filimon, V. Năstasă, M. Pavelescu, Cristina Băsu, V.Şunel: New Derivatives of m-Nitrobenzoyl-Asparagic Acid and m-Nitrobenzoyl-Asparagine with Antiinflamatory Action 45

ORIGINAL PAPERS

Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, C. Stanciu: The examination of the digestive tract in iron-deficiency anemia patients 51
Magda Mitu, F. Mitu, G.I. Pandele: Clinical Features of Patients with Ischemic Heart Failure 55
A. Dimitriu, N. Nistor, Tania Condurache, O. Brumariu: The value of echocardiography for the assessment of the cardiac impairment in chronic renal failure in child 63
O. Brumariu, Ingrid Miron, I. Cernahoschi, Lilia Maimescu, Luminiţa Brădăţan, Al. Vlad, Elena Maxim: Osteoarticular Changes in Childhood Leukemia, Lymphoma and Neuro-Blastoma 67
Ana Stratone, F. Topoliceanu, O. Driga, Carmen Stratone, F. Filip, Roxana Chiruţă, C. Huceanu, V. Roguţ: EEG Patterns in Alcohol Withdraval Syndrome 71
Iolanda Blidaru, Corina Cianga, Mihaela Zlei, F. Zugun, Maria Ţepeluş, S. Slătineanu, E. Carasevici: The Evolution of the Natural Killer Dependent Cytotoxic Activity During Normal Pregnancy 75
D.G. Goţia, Dana Gorduza, Isabella Murariu: Chronic Instability of the Shoulder in Children 79
V. Filip, C. Pleşa, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu: Incisional Hernias After Operative Laparoscopy 83
C. Hurubeanu, M. Neculoiu, Mariana Moldovan: Immediate and Late Complication of Turp 87
C. Bradea, D. Niculescu, C. Pleşa, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Dana Mihăilă, V. Filip: Laparoscopic Cholecistectomy in Alitiazic Cholecistopathies 91
D. Pieptu, S. Luchian, M. Copăceanu, M. Popa, M. Hriscu, C. Stătescu: Marjolin's Ulcer on Burn Scar, a Curable but Neglected Disease 95
Oana Alexa, Simona Stolnicu, Emöke Horváth, J. Jung: The Relationship Between Benign Proliferations of Breast (Fibrocystic Mastopathy) and the Appearance of Breast Carcinoma 101

P. Plămădeală, Doina Mihăilă, Georgiana Strugariu: Morphologycal Study of Osteosarcomas in Children 111
Daniela Bosnea, Carmen Stadoleanu, Fiona J. Boswell, D. Buiuc: Bactericidal Activity of Trovafloxacin and Moxifloxacin Against Gram-Negativ Anaerobic Bacilli 117
Demetra Socolov, Cristina Anton, Doina Azoicăi, C. Zanoschi, R. Socolov: National Statistical Parameters of Cervical Cancer in Romania: 1992-1997 Evolution 123
Gh. Dănilă, Lenuţa Profire, M. Costuleanu: Researchs on Pharmacological Properties of Some New Xanthine Derivatives 131
Carmen Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor, Anca Indrei, L.L. Indrei, Gr. Mihalache: The Influence of Some Synthetic Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Analogous on Rat Lung 137
Monica Tatarciuc, Şt. Panaite, C.P.P. Neumann, Silvia Mârţu, Anca Viţalariu, C. Aanicăi, O. Ciobanu: Advances and Limits in Biomedical Stress Quantification in Dento-Periodontal Structures 141
Silvia Mârţu, V. Burlui, Constanţa Mocanu, Norina Forna: Periodontal Regeneration with Enamel Derivate Proteins (Emdogain) - Clinical Evaluation 147

CASE REPORTS

Egidia Miftode, V. Luca, Florica Dănilă, Carmen Corcaci: Difficulties in the Diagnosis of Prolonged Fever in Infants 153
Ioana Cristina Luca, Norina Forna: An Unusual Case of Multiple Endocrine Neoplasia 157

TEHNIQUES AND METHODS

Olivia Dorneanu, Annette Wittmer, Daniela Diculencu, Klaus Pelz: Gas chromatographic detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in pure cultures from respiratory specimens 161
Irina-Draga Căruntu: Histology teachware for the Web site of the University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi 167

PH.D. THESIS

pp. 173-178

SCIENTIFIC MEETINGS

The VII-th World Conference of Clinical Pharmacology and pharmacotherapy 179
The IX-th International Congres on Magnesium MAG 2000 181
Psychiatry 2000. Traditions and perspectives. The National Congres of Psychiatry 183

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

Mircea Munteanu: An almost forgetten personality of the medical education of Iaşi - professor doctor Petruş Niculescu 159
Marcel Burdea: How I became pediatrician 167

S.M.N. LIFE

pp. 193-194

* * *

Author Index: pp. 195-196
Key Words Index: pp. 195-196
News: pp. 19-20, 25-26, 30, 36, 44, 50, 53-54, 70, 74, 82, 86, 94, 100, 110, 115-116, 122, 129-130, 140, 145-146, 151-152, 156, 160, 165-166, 184, 190, 192

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

EDITORIALE

FARMACOGENOMICA O PROMISIUNE PENTRU PRACTICA MEDICALĂ

O. Bredeţean*, Al.D. Ciochină**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Facultatea de Bioinginerie Medicală
*Disciplina de Farmacologie, Toxicologie şi Farmacologie Clinică
**Disciplina de Fiziologie

> *„We all differ in our response to drug treatment - occasionally with dramatic effects. The era of «one drug fits all patients» is about to give way to individualized therapy matching the patient's unique genetic make up an optimally effective drug (1). Pharmacogenetics and pharmacogenomics are the emerging disciplines that are leading the way towards individualized medicine (3,4)."*

Perioada progreselor în genetica umană (din ultimii 50 de ani), coincide cu o criză în practica medicală şi a sistemelor de asigurare a sănătăţii. Limitările în practica medicală curentă sunt foarte multe şi acestea impun schimbări substanţiale în abordarea pacienţilor. Soluţia poate fi găsită în impactul geneticii umane, resimţit deja în sectorul clinic al medicinii (1,2,5,6).

Deşi medicina clinică a progresat în ultimii 50 de ani, aşa cum este practicată în mod curent este marcată de limitări. Pe lângă „explozia" bolilor datorită modificărilor demografice, extensia bolilor cronice şi capacitatea noastră de a le „gestiona" în sensul reducerii incapacităţii pacienţilor, este evident redusă. În contrast cu succesele notabile obţinute în stăpânirea bolilor acute (cum ar fi bolile infecţioase majore), s-au făcut progrese puţine în prevenirea şi tratarea unor boli ca diabetul, astmul, artritele, cancerul etc. Explicaţiile acestei lipse de succes sunt de fapt problemele majore ale medicinii contemporane.

Un prim neajuns este reprezentat de aplicarea tardivă a terapiilor. Cele mai multe tulburări din viaţa adultului sunt precedate de o lungă perioadă asimptomatică. Se ştie că bolile vasculare debutează devreme în viaţa individului, cu mult înainte ca boala să fie simptomatică; diabetul de tip II, înainte de a fi simptomatic, poate fi precedat de mulţi ani de toleranţă anormală la glucoză. O mare parte din activitatea medicală curentă are ca scop rezolvarea problemelor asociate bolii ce a devenit simptomatică, aceasta însemnând o intervenţie tardivă în contextul istoriei naturale a celor mai multe dintre aceste maladii. Numai în câteva circumstanţe medicamentele sunt aplicate pentru a trata indivizi asimptomatici în tentativa de a preveni sechelele tardive ale acestor boli. Tratamentele hipertensiunii şi hiperlipidemiei sunt două exemple în care astfel de terapii precoce au avut un impact considerabil în controlul bolii vasculare (1,6,7).

Aceste probleme sunt subliniate şi de dificultăţile asociate programelor de screening pentru unele boli cum ar fi cancerul de sân sau de col uterin. Tentativele de a identifica indivizii cât mai devreme în cursul bolii, au fost grevate de dificultăţile screening-ului unui segment larg de populaţie, fără stratificarea acestuia (2). Capacitatea de a trata precoce o boală în scopul modificării istoriei sale naturale (mai mult decât tratarea stadiilor finale), necesită în ultimă instanţă, metode pentru diagnosticul precoce.

O a doua problemă ce limitează eficienţa activităţilor medicale este aceea că bolile sunt definite prin fenotip şi nu prin mecanismul lor de producere. Limitările în a defini bolile prin mecanismul de producere au implicaţii profunde asupra capacităţii de a anticipa evoluţia naturală şi a institui un tratament adecvat. Unele boli, cum ar fi diabetul, pot rezulta ca urmare a unor mecanisme distincte ce cresc concentraţia glucozei în sânge ; astmul poate apare ca rezultat al mai multor cauze diferite de bronhospasm sau atopie. Înţelegerea şi precizarea mecanismelor de producere a bolilor va permite o definire clară a maladiilor, cu aplicaţii în ceea ce priveşte buna predicţie a evoluţiei naturale şi o terapie „ţintită". În momentul de faţă, tendinţa este de a grupa bolile pe criterii fenotipice, ceea ce limitează mult tratarea adecvată a fiecărui pacient. Este necesar să se treacă de la abordarea fenotipică la categorii definite prin mecanisme de producere a bolilor (1,3,4,8).

A treia limitare este reprezentată de faptul ca tratamentele sunt utilizate la grupuri heterogene de pacienţi, această heterogenitate determinând un spectru larg de răspunsuri terapeutice. Intervenţiile terapeutice sunt foarte des folosite în bolile cronice cu menţiunea că pacientul poate răspunde benefic la un drog anume dar de asemenea că poate eşua în a răspunde sau că poate exprima efecte toxice serioase la acel agent. La ora actuală nu este posibilă predicţia în ce categorie se vor include pacienţii. La această variaţie a răspunsului în cadrul terapiei pare să contribuie un registru larg de factori (2).

Probabil prima şi cea mai importantă aplicaţie clinică a geneticii moleculare umane va fi (1) identificarea indivizilor capabili să răspundă la intervenţii terapeutice particulare, (2) a celor ce nu par să răspundă, (3) pe cei ce pot să dezvolte tablouri toxice la un agent terapeutic anume. Este recunoscută de clinicieni şi de companiile farmaceutice, diversitatea largă de răspunsuri la un medicament. Pe parcursul studiului farmacologic al unui medicament nou, mulţi agenţi terapeutici par promiţători în faza 2 de investigare clinică ca apoi să eşueze în studiile de fază 3. Astfel de rezultate par să se datoreze faptului că populaţiile de pacienţi utilizate pentru aceste studii sunt heterogene. Incapacitatea de a selecta populaţii omogene de pacienţi a făcut ca procesul de elaborare şi dezvoltare a medicamentului să fie atât riscant cât şi costisitor. Situaţii similare sunt obişnuite şi în clinică : pacienţii răspund cu variabilitate substanţială la majoritatea medicaţiilor antihipertensive, iar incapacitatea de a prezice responsivitatea conduce la un control inadecvat al presiunii sanguine sau la tratament cu mai mulţi agenţi terapeutici. Probleme similare apar la populaţiile de pacienţi în cadrul majorităţii terapiilor, toate decurgînd din variabilitatea genetică (2,5,6). În plus, toxicitatea drogurilor s-a dovedit a fi un factor limitant major în medicina modernă. O serie de agenţi au toxicitate la unii indivizi împiedicând utilizarea la populaţia responsivă ; această populaţie responsivă nu poate fi identificată şi diferenţiată de cea care dezvoltă fenomene toxice. Capacitatea de a identifica indivizii cu risc pentru astfel de reacţii toxice grave, va amplifica mult şi în acelaşi timp va îmbunătăţi practica medicală.

Există trei direcţii generale în care cunoştinţele de genetică par să aibă impact în utilizarea medicamentelor.

Variabilitatea răspunsului individual la pacienţii trataţi pentru aceeaşi boală, este determinată de faptul că **maladia poate avea mecanisme fiziopatologice fundamental diferite** : subiecţii vor răspunde diferit la terapie care poate fi diferită pentru acelaşi tip de boală, de unde necesitatea definirii bolii plecând de la mecanismele genetice. Studiile genetice ale bolilor comune evidenţiază că la adăpostul categoriilor diagnostice curente există o mare heterogenitate. Această „lipsă" a împiedicat, în mod evident, capacitatea noastră de a oferi optimum de asistenţă medicală la mulţi indivizi. Subiecţii sunt în general trataţi ca şi cum ar suferi de aceeaşi boală cînd de fapt, din punct de vedere biologic, ei au boli total diferite „împărţind" unele aspecte fenotipice comune. În trecut s-a dovedit a fi extrem de dificil de a diseca subtipuri individuale de boală. Doar în bolile infecţioase, un secol de microbiologie şi virusologie ne-a demonstrat cu argumente clare intimitatea mecanismelor ; în trecut, hepatitele virale erau un fenotip clinic ce includeau pacienţi suferind de forme neobstructive de icter, dar care prezentau istorice naturale diferite ale bolii, prognozelor şi pentru care nu era identificată o terapie clară. Capacitatea de a diseca mecanismele responsabile pentru hepatită, în particular a variaţilor viruşi implicaţi (hepatita A, B, C, E), a conturat diferitele sindroame clinice acceptate în prezent.

Indivizii care pot suferi de forme total diferite de hipertensiune (de exemplu, hipertensiune arterială asociată cu gestionarea anormală a sării, comparativ cu hipertensiune arterială asociată cu exces de catecolamine), vor răspunde favorabil la terapiile direcţionate pe mecanismele mai sus menţionate. Înţelegerea în termeni genetici şi „mecanicişti" (termenul referindu-se la mecanismul molecular de producere a unei tulburări) a factorilor responsabili pentru susceptibilitatea la boală, va conduce fără îndoială la o precizie substanţială în utilizarea medicamentelor (2, 3, 7).

A doua direcţie este legată de variaţia răspunsului la terapie consecutiv **diferenţelor de metabolizare a drogului, în strânsă legătură cu polimorfismul enzimelor implicate în biotransformare**. Aceste enzime joacă un rol central în modificarea compuşilor la care suntem expuşi în mediu şi de aceea au fost selectate extensiv în populaţiile umane, multe conţinând un grad substanţial de polimorfism genetic. Efectele polimorfismului enzimelor de biotransformare au fost semnalate de mulţi ani şi au avut un profund impact asupra unor droguri evaluate înainte de anii '60, cînd s-a demonstrat ca toxicitatea debrisoquin-ului este rezultatul polimorfismului enzimei CYP2D6 a citocromului P450 ; polimorfismul acetilatorilor s-a arătat a fi important pentru variaţia în utilizarea unor agenţi terapeutici, de exemplu, izoniazida sau hidralazina. Tehnicile moleculare au demonstrat că multe astfel de enzime sunt polimorfe. Toxicitatea drogurilor este adesea legată de metabolismul acestora, iar variaţia în populaţie şi de aici abilitatea de a identifica variantele ADN responsabile pentru aceste efecte, de a prezice metabolismul şi rezultatele clinice, pare să aibă un efect profund asupra modului în care medicamentele noi sunt dezvoltate şi aplicate în practică (1,2,3,7,8).

A treia direcţie, foarte importantă, este legată de **variaţia ţintelor drogurilor şi moleculelor asociate lor**. Există o cascadă de proteine implicate în acţiunea drogului, fiecare din ele putînd fi variabilă într-o populaţie, ceea ce determină răspunsuri diferenţiate la un agent terapeutic particular. Se cunoaşte deja că multe din ţintele drogurilor obişnuite, cum ar fi beta-adrenoceptorii, receptorii pentru 5-hidroxitriptamină, receptorii pentru angiotensină (şi în multe cazuri, moleculele lor „semnal"), evidenţiază polimorfism în populaţie. Unele dintre aceste variante au demonstrat că exercită influenţe importante asupra răspunsului sau toxicităţii asociate cu drogurile care le folosesc drept ţinte. Se pare că multe dintre aceste polimorfisme vor fi detectate şi vor explica varietatea de răspunsuri la oricare terapie individuală, într-o populaţie disponibilă curent. Dacă astfel de polimorfisme pot să prezică răspunsul atunci ele ar putea fi utilizate ca adjuvant curent în clinică pentru selectarea terapiei corespunzătoare la indivizi diferiţi. Acest domeniu important a devenit accesibil recent pentru studiu, datorită posibilităţii de accesare a unor baze largi de date (genomul uman) cât şi prin caracterizarea extensivă a polimorfismelor nucleo-tipurilor simple în genomuri. O înţelegere clară a susceptibilităţii genetice va putea oferi informaţiile necesare dezvoltării şi ţintirii terapiilor noi. Genetica pare foarte probabil să ofere noi ţinte ce vor permite o abordare mai raţională şi mai rapidă a design-ului drogurilor (medicamentelor). Studiile genetice au adus industriei farmaceutice o bogăţie de ţinte noi împotriva cărora să se dezvolte drogurile. Genetica poate oferi industriei mijloacele de identificare a ţintelor implicate în căile biochimice majore din patogenia bolilor şi de asemenea va putea controla punctele din căile biochimice manipulabile prin terapeutie. De exemplu, descoperirea leptinei, utilizând tehnici genetice, a deschis numeroase căi pentru dezvoltarea drogurilor eficiente în tratamentul obezităţii. Este mai puţin important dacă genele individuale ale bolilor vor constitui ţinte utile în viitor; esenţial este că industria farmaceutică poate dezvolta noi terapii bazate pe o înţelegere atentă, raţională a **implicaţiilor genomice** în geneza bolii (2, 5, 6).

Aceste trei direcţii (**mecanisme fiziopatologice fundamental diferite cu determinism genetic, diferenţele de metabolizare a drogului, în strânsă legătură cu polimorfismul enzimelor implicate în biotransformare, variaţia ţintelor drogurilor şi moleculelor asociate lor**) constituie domeniul de studiu al **farmacogenomicii** (2, 7, 8, 9).

Numitorul comun al factorilor ce limitează practica medicală, este că noi cunoaştem (1) prea puţin despre variabilitatea genică în populaţie (ce are consecinţe asupra susceptibilităţii diferenţiate la boală, asupra mecanismelor patogenice şi a răspunsului la droguri) la care se adaugă faptul că (2) nu este posibilă identificarea cu acurateţe a subiecţilor cu risc, înainte de apariţia simptomelor bolii.

Contribuţia **farmacogenomicii** la înţelegerea variabilităţii genice va conduce la capacitatea de a prezice riscul de boală, a individualiza terapia (cu imbunătăţirea considerabilă a rezultatelor) şi nu în ultimul rând a raportului cost-beneficiu.

BIBLIOGRAFIE

1. W. Sadee, Genomics and drugs: finding the optimal drug for the right patient, *Pharm Res*, 1998; 15: 959-63.
2. W. Sadee, Pharmacogenomics, *BMJ*, 1999; 319: 1-4.
3. W.W. Weber, *Pharmacogenetics*, New York: Oxford University Press, 1997.
4. P.W. Kleyn, E.S. Vesell, Genetic variation as a guide to developement, *Science*, 1998; 281: 1820-1.
5. H.J. Wang, M.H. Rodney, Proteomics in drug dicovery, *DDT*, 1999; 4(3): 129133.
6. M.R. Dyer, Dalia Cohen, P.L. Herrling, Functional genomics: from genes to new therapies, *DDT*, 1999; 4(3): 109-114.
7. C.R. Wolf, Gillian Smith, R.L. Smith, Pharmacogenetics, *BMJ*, 2000; 320: 987-990.
8. R. Fears, D. Roberts, G. Poste, Rational or rationed medicine? The promise of genetics for improved clinical practice, *BMJ*, 2000; 320: 933-935.
9. L.R. Cardon, H. Watkins, Waiting for the working draft from the human genome project, *BMJ*, 2000; 320: 1223-1224.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

GENETIQUE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES ET NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

M. PUGEAT
Hospices Civils de Lyon
Fédération d'Endocrinologie l'Hôpital de l'Antiquaille
INSERM unité 329-69321

GENETICS OF THE POLYCISTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS) AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES (Abstract): PCOS is the most frequent endocrine disorder of premenopausal women. The common clinical signs of PCOS are hirsutism, menstrual irregularities with chronic anovulation and a trend toward orevweight or obesity. Diagnosis is based upon high plasma levels of androgens and the ultrasound image of polycystic ovaries. The high prevalence of PCOS at first degree female relatives suggest an important genetic component of this syndrome. Linking studies in sisters presenting phenotypical traits of PCOS and in their parents allowed the investigation of certain candidate genes presumed to be involved in the physiopathology of PCOS. The genes encoding enzymes involved in androgen synthesis, protein transducers of insulin signals and the paracrine regulating factors of gonadotrophins and ovarian function have been analysed. To date, no determinant gene mutation was reported. However, several loci were detected, especially a locus within the insulin receptor. Mutations or gene polymorphisms and their function remain to be identified. These research attempts should explain the physiopathology of PCOS and open new therapeutic perspectives. The usage of medication increasing the sensitivity to insulin action is an example of applying these particular aspects. **Key words:** POLYCISTIC OVARIAN, ANDROGENS, GENETICS, DIABET.

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (OPK) est le dérèglement endocrinien le plus fréquent chez la femme avant la ménopause. Il est responsable d'infertilité par anovulation et de signes cliniques d'excès d'androgènes (12). Le continuum de son évolution de la puberté à l'âge adulte se traduit par une grande variabilité du tableau clinique. Les difficultés de définition du phénotype, la méconnaissance de son devenir après la ménopause, l'absence de consensus sur le phénotype masculin ont limité l'approche génétique du syndrome des OPK. Malgré ces difficultés, plusieurs études familiales de pedigree et quelques études de germains ont apporté les arguments en faveur de la composante génétique du syndrome des OPK. Le mérite de ces travaux est d'avoir ouvert une nouvelle approche physiopathologique qui permettra de tester par ètude de liaison ou de ségrégation, l'implication de gènes candidats et d'identifier des gènes de susceptibilité, voire causatifs. Cette démarche devrait rapidement éclairer notre compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse du syndrome des OPK et ouvrir de nouvelles stratégies de diagnostic, de traitement et de prévention.

DÉFINITION DU PHÉNOTYPE DU SYNDROME DES OPK

La définition du syndrome des OPK varie considérablement. Ainsi, le phénotype nord-américain repose sur l'association d'une oligoménorrhée sévère (< 6 cycles par an) à l'élévation des androgènes plasmatiques (testostérone totale ou non-liée à la SHBG) (32). Le phénotype européen retient comme essentielle au diagnostic la présence à l'échographie d'ovaires augmentés de volume avec une couronne d'au moins 10 petits follicules de diamètre inférieur à 10 mm avec une augmentation de la densité du stroma (12). Sur cette définition échographique se déclinent les signes cliniques d'excès d'androgènes (hirsutisme, acné, alopécie), les troubles du cycle menstruel et l'augmentation des androgènes plasmatiques. La définition américaine a le mérite d'identifier le phénotype le plus complet du syndrome des OPK mais dans leur recrutement de patientes qui répondent à cette définition, la fréquence très élevée d'obésité massive risque de surestimer l'influence du phénotype métabolique et nutritionnel dans la recherche des gènes impliqués (21-22). Ainsi, la définition européenne qui regroupe une large population de femmes chez qui la présence d'ovaires polykystiques est associée à un phénotype clinique plus ou moins complet, mais dont la plupart ne sont pas obèses, pourrait faciliter l'identification de gènes impliqués dans les anomalies de la maturation folliculaire. Dans le Tableau 1 sont indiqués les résultats d'une étude de contingence des différents critères de diagnostic du syndrome des OPK, pour une population de femmes qui initialement consultaient pour hirsutisme ou acné récidivante (31). On peut comprendre que si la définition nord-américaine identifie 42 cas de syndrome des OPK, 32 seulement remplissent les critères morphologiques d'ovaires polykystiques à l'échographie. En revanche, si les patientes avec ovaires polykystiques à l'échographie, sont habituellement oligoménorrhéiques, ont une élévation des androgènes circulants, certaines ont des cycles réguliers sans hyperandrogénie biologique. Toute la complexité de définition du phénotype OPK se traduit par ces discordances. On peut suggérer cependant que la définition européenne traduit bien le continuum d'évolution des symptômes, la définition nord-américaine risquant de confondre, du fait de l'obésité, les situations d'hyperinsulinémie extrême qui s'accompagnent d'une hyperandrogénie sans ovaires polykystiques mais avec hypertéchose ovarienne, difficile à identifier par l'échographie.

L'ambition de cette revue se limitera à lister les anomalies génétiques décrites au cours du syndrome des OPK avant de présenter les résultats d'études récentes qui progressent vers d'identification des loci de susceptibilité.

MODE DE TRANSMISSION DU SYNDROME DES OPK

L'étude de familles avec ségrégation de plusieurs cas de syndrome des OPK a permis une approche du mode de transmission du syndrome des OPK dont le Tableau 2 donne les propositions. Un mode de transmission autosomique dominant a été bien argumenté par l'équipe anglaise de Carrey et al. (1) qui a identifié des familles où plusieurs cas de syndrome des OPK sont associés à un phénotype d'alopécie précoce chez les pères ou les frères. Les recherches de cette équipe ont conduit à l'hypothèse de l'intervention de plusieurs gènes d'environnement (notamment associés aux syndromes métaboliques et nutritionnels) intervenant sur un nombre réduit de gènes causatifs impliqués dans la sécrétion ovarienne des androgènes et/ou dans la régulation de la sécrétion de l'insuline et de ses mécanismes d'action. Cette théorie oligogénique est adaptée à l'hétérogénéité du phénotype et aux différents aspects du syndrome métabolique qui lui est associé.

PRINCIPALES ANOMALIES GÉNÉTIQUES ASSOCIÉES AU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

A tous les niveaux de la régulation de la fonction ovarienne, il a été décrit des anomalies génétiques au cours du syndrome des OPK.

1- Anomalies des gènes de la fonction des gonadotrophines

L'augmentation des taux circulants de LH, dont la sécrétion pulsatile est anormale, suggère soit une anomalie de la chronobiologie hypothalamique, soit une anomalie du gène codant pour la sous-unité ß de LH.

Empreinte des androgènes au cours de la vie fétale. Cette hypothèse a été soulevée par l'observation de Creswell et al. (5) : chez les femmes, il existe une relation entre le dépassement du terme à leur naissance et le développement ultérieur du syndrome des OPK. Le mécanisme proposé serait l'incapacité du placenta, au-delà du terme normal de la grossesse, d'assurer l'aromatisation des androgènes en estrogènes exposant ainsi l'hypothalamus fétal à un excès d'androgènes. La masculinisation de la sécrétion de LH serait une des composantes des anomalies ultérieures de la sécrétion anormale de LH. Un modèle de primates, androgénisées dès le début de la gestation, a montré que les femelles, produits de cette gestation, présentent un phénotype ultérieur superposable à celui du syndrome des OPK de l'espèce humaine. Ce modèle apporte un argument majeur du rôle différé de l'androgénisation fétale sur les anomalies de la sécrétion de LH.

Anomalie du récepteur du GnRH. Une étude récente a montré l'absence d'anomalie du gène codant pour le récepteur du GnRH dans une population de femmes OPK (3).

Anomalie de la sous-unité ß de LH. Les travaux de Huhtaniemi ont identifié un variant de la sous unité ß de LH (mutation ponctuelle créant un nouveau site de glycosylation) qui lui confère une demi-vie plus courte et une plus grande activité biologique. Ce variant de la LHß n'est pas suffisant pour expliquer les anomalies ovariennes du syndrome des OPK mais pourrait contribuer à la variabilité du niveau d'androgènes. En effet, la fréquence allélique du variant LHß est plus faible chez les femmes obèses que chez les non-obèses (18).

Anomalie du récepteur de LH. Les mutations activatrices du récepteur de LH sont responsables d'un syndrome de puberté précoce chez le garçon, la « testotoxicose ». En revanche, chez les filles aucune mutation activatrice du récepteur de LH n'a été actuellement décrite au cours du syndrome des OPK.

Anomalies de la FSH et de son récepteur. Les anomalies du gène codant pour la sous unité ß de FSH sont associées à une aménorrhée primaire avec impubérisme et élévation de LH, mais sans hyperandrogénie (17-20). Les mutations inactivatrices du récepteur de FSH, sont associées à un tableau d'insuffisance ovarienne périphérique et ne sont pas responsables du syndrome des OPK malgré l'augmentation des taux de LH.

2 – Gènes impliqués dans l'hyperactivité fonctionnelle de l'ovaire

L'hyperactivité dite fonctionnelle de l'ovaire est un terme utilisé par de nombreux auteurs pour définir la capacité de l'ovaire à produire trop d'androgènes après stimulation par LH obtenue indirectement sous l'effet d'un analogue du GnRh, ou après injection d'hCG (9), cultivées *in vitro* à partir d'ovaires polykystiques, est en accord avec le concept d'une anomalie primitive de la biosynthèse des androgènes. Ces anomalies relèvent soit d'une cause génétique soit d'un effet d'empreinte métabolique acquis et durable. Le rôle de l'insuline et/ou du système des «insuline-like growth factors» (IGFs) est une hypothèse séduisante.

Ainsi, on comprend mieux pourquoi les loci des gènes codant pour les enzymes de la synthèse des androgènes, la sécrétion de l'insuline et les protéines impliquées dans la transduction du signal de l'insuline, ont été les premiers candidats testés pour la susceptibilité au syndrome des OPK.

a) Gènes de la stéroïdogenèse

Polymorphisme du promoteur du gène CYP17. La synthèse des androgènes est assurée par une enzyme, le cytochrome P450c17, qui assure la double activité 17α-hydroxylase et 17,20-lyase. Le cytochrome P450c17, est codé par le gène CYP17 porté par le chromosome 10. L'équipe anglaise de Stephen Franks a décrit un polymorphisme particulier du promoteur du gène *CYP17* qui crée un site additionnel de transcription pour le facteur SP1. Ce polymorphisme n'est pas associé au phénotype OPK si l'on étudie une population contrôle suffisamment large (1, 13) comme nous l'avons également rapporté. (29)

Polymorphisme du promoteur du gène CYP11a. Le gène CYP11a code pour le cytochrome P450$_{scc}$, «cholestérol monooxygenase side-chain-cleavage», qui assure la première étape de synthèse des hormones stéroïdes par la conversion du cholestérol en Δ5-prégnénolone. Une étude de liaison non-paramétrique a montré que le locus CYP11a est associé au syndrome des OPK (14). Un polymorphisme de répétition d'un pentanucléotide (tttta) a été identifié dans le promoteur du gène CYP11a. Une étude d'association a montré un lien significatif entre l'allèle 4 (pour 4 répétitions du motif) avec la concentration circulante de testostérone dans des familles d'OPK. Dans une population de femmes hirsutes, nous avons retrouvé une association significative entre la combinaison allélique 4/6 et les concentrations les plus élevées d'androstènedione (31). L'étude européenne qui est en cours permettra d'élargir le nombre de familles étudiées et de confirmer ou d'infirmer l'implication du gène CYP11a dans la génétique du syndrome des OPK.

Aromatase et récepteur des estrogènes. Une mutation de l'aromatase a été décrite chez une jeune femme de 18 ans présentant une ambiguïté sexuelle à la naissance, une aménorrhée primaire et un tableau d'infantilisme. La présence de kystes ovariens a disparue après l'administration d'estrogènes. Ce tableau ne correspond pas au phénotype classique du syndrome des OPK. Cependant, les souris ArKO dont le gène de l'aromatase a été invalidé présentent une élévation franche de concentrations de LH et de FSH plasmatiques mais n'ont pas d'aspect polykystique des ovaires, malgré un blocage de la folliculogénèse au stade antral (11). En revanche, il est intéressant de noter que les souris αERKO dont le gène du récepteur α des estrogènes a été invalidé mais qui conservent le récepteur ß des estrogènes, abondant dans l'ovaire, ont un phénotype morphologique typique d'ovaires polykystiques avec élévation de LH. Ce syndrome est réversible sous agoniste du GnRH (4). Ces modèles de souris transgéniques suggèrent un rôle potentiel du gène de FSH et du récepteur ß des estrogènes dans la physiopathologie des kystes ovariens. Un travail préliminaire vient de rapporter une association allélique d'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur ß des estrogènes avec le syndrome des OPK. (28)

b) Gènes de l'insuline et de la sensibilité à l'insuline

L'hyperinsulinémie associée à une diminution variable de la sensibilité à l'insuline est fréquente au cours du syndrome des OPK (7). La résistance à l'insuline semble un trait génétique retrouvé également chez l'un ou l'autre des parents chez qui une étude a montré la forte prévalence de diabète de type 2 (23). Le groupe de Andréa Dunaif (8), a décrit un mécanisme moléculaire original en étudiant des fibroblastes en culture de patientes OPK. L'augmentation de la sérine-phosphorylation basale de la sous-unité ß du récepteur de l'insuline qui diminue son activité tyrosine-kinase, pourrait expliquer l'insulinorésistance dans 50% des cas. Ce type d'anomalie des récepteurs de l'insuline attend une explication moléculaire et l'implication éventuelle d'un gène responsable.

Anomalie du gène du récepteur de l'insuline. Les mutations du récepteur de l'insuline sont exceptionnelles et donnent habituellement une élévation majeure, pseudotumorale, de la testostéronémie associée à une hyperthécose ovarienne plutôt qu'à des ovaires polykystiques. Le locus du récepteur de l'insuline a été récemment identifié par analyse de ségrégation comme un locus important qui devrait contenir une information significative pour la transmission du risque de développer un syndrome des OPK (32)..

Anomalie du gène de l'insuline. Un variant allélique (classe III) de la partie variable (VNTR ou variable number of tandem repeat) située en 5' du gène de l'insuline (11p15.5) est associé à un niveau de grande capacité de sécrétion de l'insuline. Ce polymorphisme de classe III a été retrouvé associé au phénotype OPK par l'équipe anglaise (33) mais cette association n'a pas été retrouvée dans l'étude nord-américaine (32).

c) Gène du TNFα

De récentes études ont rapporté l'influence de TNFα dans les mécanismes de l'insulinorésistance (16), de l'obésité (19) et du risque de prééclampsie (2). Il a été mis en évidence un polymorphisme du promoteur du gène TNFα (18), gène porté par le chromosome 6. L'allèle TNF2 est associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques de TNFα (19) et au diabète de type 2 (26). Ceci pourrait être expliqué par un déséquilibre de liaison entre le gène TNFα et le groupe HLA (6). Une association entre l'allèle TNF2 et l'augmentation de l'adiposité abdominale a été rapporté dans une population en bonne santé mais de poids variable (10). Ces implications du TNFα ont fait évoquer un lien entre la capacité de répondre à l'inflammation et le risque d'insulinorésistance, TNFα pouvant agir par ailleurs sur la stéroïdogenèse ovarienne au cours du syndrome des OPK. Cependant, un récent travail ne semble pas corroborer cette hypothèse (25).

RECHERCHE DE LIAISON DU LOCUS DE 37 GÈNES CANDIDATS POUR LE PHÉNOTYPE OPK

Le groupe de Richard Legro et Andréa Dunaif à Philadelphie (22) dans une étude de germains, avait montré que 22% des soeurs de patientes OPK présentaient le même syndrome avec élévation de la testostérone plasmatique. Le criblage de 37 gènes candidats sélectionnés pour leur implication probable dans la physiopathologie du syndrome des OPK et la liaison du locus de ces gènes avec le phénotype OPK ou l'hyperandrogénie isolée (HA) a été conduit dans 150 familles nord-américaines (Philadelphie, Chicago, Birmingham) et australiennes (Adélaïde). L'étude a porté sur 134 couples de sœurs, 39 affectées, 46 non-affectées et 49 de phénotype inconnu, et sur 163 familles dont les deux parents et une soeur ont pu être étudiés. Les gènes candidats testés étaient des gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogenèse (CYP11a, CYP17, CYP 19, 3ßHSD, 17ßHSD, Star), des facteurs paracrines (activine et ses récepteurs, inhibine A, ß-A, ß-B et C, follistatine), les gonadotrophines, la POMC, la SHBG, l'insuline, l'IGF-1 et leurs récepteurs, IRS-1 et d'autres gènes impliqués dans l'obésité (mélanocortine, leptine et leurs récepteurs, PPARγ). Les polymorphismes connus de chaque gène candidat ou à défaut d'un marqueur proche du gène (STRPs ou short tandem repeat polymorphism) ont été typés pour l'analyse de liaison. La plus forte liaison avec le phénotype hyperandrogénie a été observée pour le marqueur le plus proche du gène de la follistatine avec un $\chi^2 = 8.97$

($P = 2,7x10^{-3}$) qui augmente à un $\chi^2 = 12,9$ ($P = 3,27x10^{-4}$) si l'on tient compte des transmissions parentales informatives. Les autres loci étaient non significatifs à l'exception du locus de CYP11a et de celui du récepteur de l'insuline.

La follistatine est une protéine de liaison pour l'activine dont on connaît l'activité paracrine de stimulation de la sécrétion de FSH au niveau de l'hypophyse et d'inhibition de la production d'androgènes par les cellules de la thèque ovarienne (24). La follistatine diminue au niveau de l'hypophyse, la sécrétion de FSH et explique le défaut de maturation folliculaire, et au niveau de l'ovaire, atténue les effets de l'activine en facilitant ceux de l'inhibine notamment sur la production d'androgènes par les cellules de la thèque. Le syndrome d'anovulation chronique pourrait traduire un niveau d'expression augmenté du gène de la follistatine ?

Après un effet d'annonce très médiatisé dans notre Communauté Scientifique, les auteurs de ce travail n'ont pas confirmé leur observation (32), la significativité du χ^2 ayant disparue en augmentant le nombre de familles étudiées.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

La connaissance des gènes du SOPK permettra de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques et une éventuelle prévention chez les femmes prédisposées. Plusieurs pistes ont déjà été explorées. L'identification de gènes impliqués dans les mécanismes de la sécrétion ou de la transduction du signal de l'insuline responsable de l'insulinorésistance ne fera que renforcer la démarche de prévention de la prise de poids et de l'aggravation du syndrome métabolique qui, à terme, expose à un risque accru de diabète de type 2 (23). D'un point de vue pratique, la restriction calorique s'accompagne également du retour de l'ovulation spontanée et, dans certains cas, d'une meilleure réponse aux inducteurs de l'ovulation (15-27). Ces résultats ont ouvert la voie des essais thérapeutique par l'administration de metformine et troglitazones, afin d'augmenter la sensibilité à l'insuline (30). L'utilisation du D-chiro-inositol, substance retrouvée à l'état naturel dans les fruits et légumes et agissant comme puissant agent amplificateur de l'action de l'insuline, est un autre exemple de ces nouvelles perspectives thérapeutiques (34).

PERSPECTIVES

La forte prévalence du syndrome des OPK, les conséquences sur la fertilité et la qualité de vie, et le risque cardio-vasculaire du syndrome métabolique, justifient de nouvelles démarches pour la compréhension de ce syndrome. L'approche génétique représente un espoir légitime. La méthodologie lourde qu'elle requiert reste limitée à quelques équipes qui en recevront les moyens. Pourtant, les enjeux en terme de politique de santé, sont de taille. L'approche génétique d'aujourd'hui permettra demain de conduire des études de prévention qui viseront à préserver la fécondité, à atténuer les conséquences préjudiciables de l'hyperandrogénie et à contrôler l'évolution métabolique du syndrome des OPK.

Tableau I – Divergence du phénotype syndrome des ovaires polykystiques selon la définition nord-américaine (oligoménorrhée associée à une élévation des androgènes) et la définition échographique dans une population de 88 femmes présentant un hirsutisme clinique.

définition nord-américaine :	non-OPK	OPK	*total*
définition échographique :			
ovaires normaux	27	10	37
ovaires polykystiques	19	**32**	51
total	46	42	88

Tableau II – Propositions pour le mode de transmission génétique du syndrome des ovaires polykystiques

auteur	critères de diagnostic	mode de transmission
Cooper et al 1968	oligoménorrhée + hirsutisme + coélioscopie	autosomique dominant à pénétrance incomplète
Givens et al 1971 et 1988	hirsutisme + chirurgie (ou lié à l'X ?)	autosomique dominant
Ferriman et Purdie 1979	oligoménorrhée + hirsutisme +imagerie (pneumopéritoine)	autosomique dominant à pénétrance variable
Hague et al 1988	oligoménorrhée + hirsutisme + échographie	autosomique dominant
Lunde et al 1989	oligoménorrhée + hirsutisme + chirurgie (résection cunéiforme)	autosomique dominant
Carrey et al 1993	échographie et chez les garçons alopécie précoce	autosomique dominant 90% de pénétrance

Références in Legro et al., 1995

BIBLIOGRAPHIE

1. Carey A.H., D. Waterworth, K. Patel, D. White, J. Little, P. Novelli, S. Franks, R. Williamson : Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet,* 1994, 3 : 1873-1876.
2. Chen G., R. Wilson, S.H. Wang : Tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol,* 1996, 104 : 154-159.
3. Cohen D.P., E.M. Stein, Z. Li, C.K. Matulis, D.A. Ehrmann, L.C. Layman : Molecular analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril,* 1999, 72 : 360-363.
4. Couse J.F., D.O. Bunch, J. Lindzey, D.W. Schomberg, K.S. Korach : Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor-a knockout mouse. *Endocrinology*, 1999, 140 : 5855-5865.
5. Creswell J.L., D.J.P. Barker, C. Osmond, P. Egger, D.I.W. Phillips, R.B. Fraser : Fetal growth, lenght of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*, 1997, 350 : 1131-1135.
6. Deng G.Y., N.K. MacLaren, H.S. Jjuang : No primary association between the 308 polymorphism in the tumor necrosis factor alha promoter region and insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immuno,* 1996, 45 : 137-142.

7. Dunaif A., R. Segalk, W. Futterweit, A. Obrjansky: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1989, 38: 1165-1173.
8. Dunaif A., J. Xia., C.B. Book, E. Schenker, Z. Tang: Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibrobalsts and in skelettal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*, 1995, 96: 801-810.
9. Ehrmann D.A., R.L. Rosenfield, R.B. Barnes, D.F. Brigell, Z. Sheikh: Detection of functionnal ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*, 1992, 327: 157-162.
10. Fernandez-Real J.M., C. Gutierrez, W. Ricart: The TNF-alpha gene Nco-1 polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent abody fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes, 1997*, 46: 1468-1472.
11. Fisher C.R., K.H. Graves, A.F. Parlow, E.R. Simpson: Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the cyp19 gene. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95: 6965-6970.
12. Franks S.: Medical Progress: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 28: 853-861.
13. Franks S., N. Gharani, D.M. Waterworth, S. Batty, D. White, R. Williamson, M. McCarthy: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 1997, 12: 2641-2648.
14. Gharani. N., D.M Waterworth, S. Batty, D. White, C. Gilling-Smith, G.S. Conway, M. McCarthy, S. Franks, R. Williamson: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*, 1997, 6: 397-402.
15. Halmilton-Fairy D., D. Kiddy, H. Watson: Association of moderate obesity with poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992, 99: 128-131.
16. Hotamisligil G.S., and B.M. Spiegelman: Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes,* 1994, 43: 1271-1278.
17. Huthaniemi I., M. Jiang, C. Nilsson, K. Petterson: Mutations and polymorphism in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 151: 89-94.
18. Jacob C.O., S.K. Lee, G. Strassmann: Multinational analysis of TNF-alpha gene reveals a regulatory role for the 3'-untranslated region in the genetic predisposition to lupus-like autoimmune disease. *J Immunol*, 1996, 156: 3043-3050.
19. Kern P.A., M. Saghizadeh, J.M. Ong: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*, 1995, 95: 2111-2119.
20. Layman L.C.: Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction. *Fertil Steril*, 1999, 71: 201-218.
21. Legro R.S.: The genetics of polycystic ovary syndrome. *Am J Med*, 1995, 18, S9-16.
22. Legro R.S., D. Driscoll, J.F. Strauss, J. Fox, A. Dunaif: Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Nat Acad Sci*, 1998, 95: 14956-14960.
23. Legro R.S., A.R. Kunselman, W.C. Dodson, A. Dunaif. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled st 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (1): 165-169
24. Mather J.P., A. Moore, R. Li: Activins, inhibins, follistatins: further thought on a growing family of regulators. *Pro Soc Exp Biol Med*, 1997, 215: 209-222.
25. Milner C.R., J.E. Craig, N.D. Hussey and R.J. Norman: No association beween the -308 polymorphism in the tumour necrosis factor α (TNF-α) promoter region and polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5: 5-9.
26. Monos D.S., M. Kamoun, I.A. Udalova: Genetic polymorphism of the human tumor necrosis factor region in insulin-dependent diatetes mellitus. Linkage disequilibrium of TNFab microsatellite alleles with HLA haplotypes. *Hum Immunol*, 1995, 44: 70-79.
27. Nicolas M.H., J.C. Crave, S. Fimbel, A. Simean, M. Pugeat: Hyperandrogénie de la femme hirsute et obèse: effets d'un régime hypocalorique. *Presse Med*, 1993; 22: 19-22.

28. Paulus A.M., K.C. Clary, D.R. Leighr, N. Gharani, S. Franks, M.I. McCarthy, D.B. Lubahn. An ERβ DNA polymorphism is linked to human polycystic ovary syndrome. *82nd Annual Meeting of the Endocrine Society*. Toronto, Canada. 21-24 juin 2000.
29. Pugeat M., M.H. Nicolas, P. Cousin, P. Mirakian, C. Brébant, H. Déchaud, H. Lejeune, M.G. Forest. Polymorphism of the 5' promoter of the human CYP17 gene encoding P450c17α and adrenal androgen secretion in hirsute women. *10th International Congress of Endocrinology*. San Francisco. Poster P2-626: 561. June 12-15, 1996.
30. Pugeat M., P.H. Ducluzeau. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs*, 1999; 58suppl 1: 41-46.
31. Pugeat M., P. Cousin, M.H. Nicolas, P. Mirakian, M. Sayegh, C. Barret, C. Ducros, H. Déchaud, M.G. Forest, H. Lejeune: Pentanucleotide repeat polymorphism in the promoter region of the human CYP11a gene and polycystic ovaries in hirsute women. *The Endocrine Society Meeting*, San Diego (USA), 1999, *(abst # 1955-ORAL 29)*.
32. Urbanek M., R.S. Legro, D.A. Driscoll, R. Azziz, D.A. Ehrmann, R.J. Norman, J.F. Strauss III, R.S. Spielman, A. Dunaif: Thirthy-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1999, 96: 8573-8578.
33. Waterworth D.M., S.T. Bennett, N. Gharani, M.I. McCarthy, S. Hague, S. Batty, G.S. Conway, D. White, J.A. Todd, S. Franks, R. Williamson: Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 1997, 349: 986-989.
34. Yoshino K., N. Takeda, M. Sugimoto, K. Nakashima, S. Okumura, J. Hattori, A. Sasaki, S. Kawachi, K. Takami, R. Takami, K. Yasuda. Differential effects of troglitazone and D-chiroinositol on glucosamine-induced insulin resistance in vivo in rats. *Metabolism*, 1999, 48(11): 1418-1423.

NOUTATE

FOLOSIREA MEDICAŢIEI HORMONALE ŞI RISCUL DE NEUROBLASTOM

- un raport asupra copiilor din secţii de oncologie pediatrică -

Studii epidemiologice anterioare au sugerat existenţa unei asocieri între medicaţia hormonală maternă utilizată în timpul sarcinii, inclusiv tratamentele hormonale pentru infertilitate şi un risc crescut de neuroblastom la descendenţi. Autorii au condus o anchetă de tip caz-control în perioada 1992–1996, pe un lot de 504 de copii cu vârste mai mici de 19 ani, nou diagnosticaţi cu neuroblastom, în Statele Unite şi Canada. Nu a fost găsită nici o asociere între utilizarea contraceptivelor orale înainte şi în timpul sarcinii, odds ratio (OR) fiind pentru primul trimestru de 1,0 pentru un interval de încredere 95% (IC 95%) de 0,5; 1,2. În schimb, OR a fost uşor crescut pentru cazurile care prezentau istoric de infertilitate (OR = 1,4 şi IC 95% = 0,9; 2,1) şi pentru orice uz de medicaţie pentru infertilitate (OR = 1,2 şi IC 95% = 0,7; 2,2). În mod specific, utilizarea clomifenului a fost asociată cu o creştere de 1,6 ori a riscului (IC 95% = 0,8; 3,0), dar nu periconcepţional sau în timpul sarcinii index. Sexul descendentului a reprezentat o caracteristică sugestivă, cu un risc crescut pentru băieţi, dar nu şi pentru fetiţe după expunerea la contraceptive orale sau la clomifen în timpul vieţii fetale. Autorii conchid că asocierea dintre sexul masculin al descendenţilor din mame care au utilizat medicaţie hormonală în cursul sarcinii şi riscul de neuroblastom trebuie demonstrată şi prin studii ulterioare. (Olshan A.F. et al: Hormone and Fertility Drug Use and the Risk of Neuroblastoma: a Report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group, *Am J Epidemiol*, 1999, 150, 9, 930-8)

Alina-Mihaela Manole

NOUTĂŢI

ALGORITM DE DIAGNOSTIC NONINVAZIV LA PACIENŢII CU SUSPICIUNE DE EMBOLIE PULMONARĂ.

Autorii evaluează capacităţile de diagnostic neinvaziv oferite de tomografia computerizată (spiral computed tomography, SCTA) la pacienţii cu suspiciunea de embolie pulmonară (EP). Această metodă de diagnostic a fost comparată cu alte tehnici, cum ar fi testele pulmonare ventilaţie/perfuzie, dozarea dimerului D (DD) iar în unele cazuri ecografie venoasă. EP s-a confirmat prin SCTA în 73% din cazuri, prin teste pulmonare în 4% din cazuri şi prin date ecografice în 23% din cazuri. Diagnosticul de EP a fost infirmat prin teste pulmonare normale în 14% din cazuri, prin valori normale ale DD (< 500 ng/ml) în 31% din cazuri, prin SCTA în 18% din cazuri şi prin combinarea valorilor normale obţinute la toate cele patru investigaţii în 26% din cazuri. Rezultatele studiului arată că metodele neinvazive amintite, combinate în stabilirea diagnosticului şi riscului de EP dau rezultate ferme în 99% din cazuri şi par să nu aibă efecte nedorite. Lorut C ; Ghossains M ; Horellou MH ; Achkar A ; Fretault J ; Laaban JP. Am J Respir Crit Care Med 2000 Oct 01 ; 162(4) : 1413-1418

Vasile Drug

PERTURBAREA SISTEMULUI NERVOS AUTONOM - CA MARKER PROGNOSTIC POST INFARCT MIOCARDIC

După un infarct miocardic acut, stratificarea riscului cardiovascular al pacienţilor se face după o serie de criterii clinice şi de laborator. Sunt cunoscuţi ca factori de prognostic defavorabil disfuncţia ventriculară stângă şi aritmiile ventriculare complexe. Sistemul nervos autonom este mult implicat în declanşarea morţii subite ; date experimentale arată că evidenţierea modificărilor echilibrului autonom (prin reducerea activităţii vagale şi dominanţa simpaticului) poate ajuta, la bolnavii după un infarct miocardic, la identificarea celor cu risc de aritmii ameninţătoare. Cei doi markeri ai sistemului autonom sunt variabilitatea frecvenţei cardiace şi sensibilitatea baroreflexă. Primul exprimă gradul fluctuaţiilor spontane ale frecvenţei cardiace şi reprezintă o măsură a tonusului vagal, ultimul este marker al creşterii reflexe a activităţii vagale şi scădere a activităţii simpatice ca răspuns la o creştere bruscă a presiunii sanguine. Studii longitudinale recente au arătat că valorile scăzute fie ale variabilităţii FC (exprimate prin deviaţia standard a tuturor valorilor normale sub 70 msec pe o perioadă de timp) fie ale sensibilităţii baroreflexe (lungimea ciclului R-R sub 3 msec la o creştere a TA sistolice de 1 mmHg) au dus la un risc ridicat de mortalitate cardiacă (risc relativ de 3,2 şi respectiv 2,8). Cumularea celor două modificări ridică şi mai mult riscul. Dacă una din aceste anomalii se asociază cu o fracţie de ejecţie sub 35%, riscul relativ de deces este de 6,7-8,7. Deci măsurarea reflexelor vagale are valoare prognostică semnificativă independent de aritmiile ventriculare. Rezultatele acestor studii confirmă indirect valoarea terapeutică a medicaţiei betablocante adrenergice după un infarct miocardic. (Tavazzi L. Autonomic nervous system imbalance after myocardial infarction is a marker of unfavorable outcome, *The European Cardiologist* 1999, vol. IV, 35,).

F. Mitu

OSTEODISTROFIA RENALĂ (II)

A. Covic*, Laura Florea*, Cristina Ungureanu, Maria Covic***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica a IVa Medicală - Nefrologie, Spitalul Clinic „C.I. Parhon"
** Clinica de Endocrinologie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon"

RENAL OSTEODYSTROPHY (Abstract). Renal bone disease represents one of the major complications of end-stage renal disease, accounting for the numerous and various changes at bone level, determined by abnormal calcium and phosphorus homeostasis and by changes in calcitriol and PTH synthesis. PTH represents as well a major uraemic toxin, exerting profound systemic effects, particularly at the cardiovascular level. PTH synthesis is mainly controlled by changes in calcium-phosphorus balance and calcitriol production by the kidneys. Several others factors are important in the development of secondary hyperparathyroidism : acidosis, autonomisation of PTH secretion and peripheral (target-organ) resistance to PTH actions. Although bone biopsy represents the definitive diagnostic test to differentiate between osteitis fibrosa, low-turnover bone disease and bone involvement unrelated to disturbed calcium metabolism (i.e.β_2-microglobulin-related amyloidosis), plasma intact PTH generally exhibits a reasonably good relation with bone histology parameters. Moreover serum bone-specific alkaline phosphatase isoenzyme, serum pyridinoline and the novel serum markers for bone turnover are highly specific and correlate with bone histomorphometry parameters, so that, preventive and therapeutic strategies should be re-evaluated based solely on biochemical parameters. **Key words :** CALCIUM PHOSPHORUS BALLANCE, CALCITRIOL PRODUCTION, BONE BIOPSY

MANIFESTĂRI RADIOLOGICE

1. Radiografia osoasă simplă (2,3)

Hiperparatiroidismul

(a) *Leziuni de rezorbţie*

- *rezorbţie subperiostală*
  - poate interesa toate segmentele scheletului ;
  - falange : precoce, în special la nivelul feţei radiale a falangei 2-3 cu aspect neregulat de „timbru poştal", mergând până la acro-osteliozä cu dispariţia falangei distale (pseudohipocratism clinic) ;
  - lamina dură a maxilarelor, claviculă, oase lungi.
- *rezorbţie endostală şi intracorticală*
  - striaţii corticale longitudinale de peste 2 cm, localizate pe bordura corticală externă ;
  - importanţa lor poate fi evaluată pe seama indicelui cortico-medular ;
- *rezorbţie trabeculară*
  - craniu cu aspect de „sare şi piper" : microlacune ale tăbliei interne şi externe, înlocuirea diploei cu ţesut conjunctiv şi plaje de ţesut osos de neoformaţie.
- *rezorbţie subcondrală*
  - pseudolărgirea interliniului articular şi condensare osoasă subcondrală (articulaţia acromio-claviculară, sacro-iliacă)
- *rezorbţie subligamentară*
- *leziuni chistice, pseudochistice, tumori brune*
  - evoluţie favorabilă după paratiroidectomie în cazul tumorilor brune şi aspect evolutiv nefavorabil al chiştilor

(b) *opoziţie periostală*
- la hemodializaţii cronici
- asemănător osteopatiei hipertrofice pneumatice
- la falange, oase lungi, osul iliac

(c) *osteoscleroză*
- densitate crescută a platourilor vertebrale superior şi inferior dând aspect de coloană în „maieu de rugby"
- la nivel epifizar pretează la confuzie cu necroza aseptică

(d) *calcificări ale ţesuturilor moi*

Osteomalacia
- fisuri Looser-Milkman: benzi drepte, radiotransparente, perpendiculare pe axul lung al osului şi oprindu-se la limita corticală externă (omoplat, coaste, ramul ischio-pubian, femur)

Osteopatia adinamică aluminică
- demineralizare difuză
- fracturi patologice

2. **Scintigrama osoasă cu pirofosfat 99mTc** (14)
- osteita fibroasă: hiperfixaţie difuză osoasă, predominant la nivelul osului trabecular
- osteopatia aluminică: fixare osoasă scăzută cu hiperfixare viscerală (plămân)

3. **Densitometrie osoasă mono sau dual fotonică**
- Determină conţinutul mineral osos

4. **Computer tomografia osoasă cantitativă**
- măsoară densitatea volumetrică (g/cm^3) în porţiunea centrală a unei vertebre date, separând osul cortical de cel trabecular

TRATAMENT

A. Tratamentul preventiv al hiperparatiroidismului secundar din IRC

Tratamentul trebuie iniţiat înaintea apariţiei modificărilor scheletice sau hiperplaziei paratiroidiene (leziuni ireversibile). De aceea se recomandă dozarea anuală a PTH dacă FG scade la 80-60 ml/min, la 6 luni, dacă FG ajunge la 60-30 ml/min, apoi la fiecare 3 luni (3).

Tratamentul preventiv cuprinde:
- corecţia hiperfosfatemiei
- aport adecvat de calciu
- evitarea depleţiei de vitamina D

La nedializat

1. *Corecţia hiperfosfatemiei*

a) reducerea aportului de fosfaţi prin:
   - regim alimentar hipoprotidic:
     0,8-1 g/kgc/zi la o FG de 80-40 ml/min
     0,6-0,8 g/kgc/zi la o FG de 40-20 ml/min
   - reducerea consumului alimentelor bogate în fosfaţi.

b) chelatori intestinali de fosfaţi - „phosphat binders":

Compuşi cu calciu:
- carbonatul de calciu: 2-5g/zi, până la 15g/zi;

  Obişnuit se administrează 3g/zi (120 g Ca elementar), la care se adaugă 400 mg prin regimul hipoprotidic, în total 1600 mg, ceea ce constituie pragul în IRC la care bilanţul calcic se pozitivează prin creşterea absorbţiei pasive (3,4).
- acetatul de calciu: 2-6g/zi

  Este activ şi la pH intestinal neutru (carbonatul leagă fosfaţii doar la pH acid).
- Ca Sandoz forte (carbonat + gluconat calciu + carbonat monosodic)

  Se preferă când există acidoză (creşte alcalinitatea).

  Complexează de două ori mai mult fosfor.

Compuşi cu aluminiu
- Hidroxidul şi carbonatul de aluminiu: maxim 3-4 g/zi

  Se recomandă a fi evitat datorită riscului de intoxicaţie cu aluminiu.

Compuşi cu magneziu
- Carbonatul de magneziu: 0,5-1,5 g/zi;
- Hidroxidul de magneziu: 1-4 g/zi.

2. *Aport de calciu: asigurat prin sărurile de calciu „phosphat binders";*

3. *Evitarea depleţiei de vitamină D:*
- stimularea sintezei endogene de calcitriol se face prin reducerea hiperfosfatemiei şi creşterea fosfatului din compartimentul intracelular al tubilor proximali.
- iniţierea terapiei cu metaboliţi activi ai vitaminei D se face când PTH creşte de 1-3 ori faţă de nivelul bazal şi în absenţa hiperfosforemiei. Se poate administra:
  - vitamina D_2, D_3 nativă, 25 OH vitamina D în doze fiziologice nehipercalcemiante sau
  - doze scăzute de Calcitriol 0,25μg/zi sau Alfacalcidol 0,5μg/zi
- Ultimele studii au demonstrat că *vitamina D_3 constituie baza profilaxiei şi tratamentului hiperparatiroidismului secundar*, în condiţiile în care fosfatemia nu creşte excesiv (3,5).

La dializat

1. *Corecţia hiperfosfatemiei cu „binding" fosfaţi* (9,11):
- Cel mai utilizat este $CaCO_3$, în medie 6 g/zi;
- Se va ajusta concentraţia calciului din baia de dializă, în funcţie de $CaCO_3$ administrat (1,50 mmol/l când se administrează 5-10 g $CaCO_3$).
- Dacă hiperfosfatemia nu este bine controlată prin săruri alcaline de calciu se poate recurge la introducerea în terapie a carbonatului sau hidroxidului de magneziu sub 2 g/zi.

2. *Prevenirea depleţiei de vitamină D*
- 25$(OH)D_3$ - 70 μg
- D_2 sau D_3 - 6000 UI (150 μg) - o dată pe săptămână.
- Derivaţii 1-hidroxilaţi
  - sunt rar utilizaţi preventiv;
  - cresc calcemia şi fosforemia prin creşterea absorbţiei intestinale;
  - se recomandă administrarea lor în timpul nopţii, când concentraţia calcică intestinală este minimă, pentru a diminua absorbţia intestinală şi riscul hipercalcemiei;
  - se indică la creşteri ale PTH de peste 7 ori faţă de normal, dacă fosforemia predialitică este < 1,5 mmol/l (3,13);
  - utilizarea lor impune ajustarea dozelor $CaCO_3$ şi modificarea concentraţiei de calciu în băile de dializă.

3. *Alegerea concentraţiei de calciu din dializat*
- concentraţia de calciu din dializat recomandată este de 5-6 mg (1,25-1,5 mmol/l). (6)

A. *Tratamentul hiperparatiroidismului secundar manifest*

Tratament conservator

1. *Preparate de vitamina D*

   Nivelele circulante normale sau chiar crescute de calcitriol sunt necesare pentru:
- stimularea absorbţiei intestinale active a calciului şi evitarea balanţei calcice negative ce ar putea apare în cadrul regimului hipoprotidic
- stimularea receptorilor paratiroidieni ai calcitriolului cu frânarea hiperplaziei celulelor paratiroidiene şi a sintezei de ARN_m pentru pre-pro PTH

a) Calcitriol
   - se începe cu doze mici 0,5 μg/zi ce se cresc treptat, cu testarea dozei cu efect maxim inhibitor asupra PTH dar fără risc de hipercalcemie;
   - se poate administra intravenos sau oral, intermitent (o doză săptămânală) sau zilnic. Studii recente nu evidenţiază diferenţe semnificative ale ratei scăderii PTH între administrarea intermitentă sau zilnică şi nu găsesc diferenţe între cele două căi de administrare (13).

b) 1 α colecalcidolul
   - transformat în ficat în produsul activ calcitriol de sistemul enzimatic dependent de citocromul P_{450}.

- dozele sunt de două ori mai mari decât cele de calcitriol.
- monitorizarea este mai dificilă datorită timpului de înjumătăţire lung ce poate da hipercalcemie prelungită.

a) 22 oxa 1,25 dihidroxi vitamina D_3
  - este propusă recent de mai multe studii, dar nu pare a determina o supresie paratiroidiană mai eficientă fără hipercalcemie

b) 24,25 $(OH)_2D_3$
  - rol mic în frânarea secreţiei de PTH
  - rol mai mare în remodelarea osoasă, favorizând formarea osoasă şi mineralizarea şi inhibând resorbţia

c) Calcium mimeticele
  - acţionează asupra receptorilor membranari de calciu, scad secreţia de PTH, scad calcemia, stimulează secreţia de calcitonină

2. *Corecţia hiperfosfatemiei*

3. *Aport adecvat de calciu*

Tratament chirurgical - Paratiroidectomia

Indicaţiile paratiroidectomiei în IRC (13):

1. PTH > 60-80 pmol/l (de 10-12 ori mai mare faţă de normal)
2. hiperplazie paratiroidiană (masa glandulară > 1g)
3. absenţa răspunsului terapeutic la 6-8 săptămâni de tratament (PTH redus cu peste 30%)
4. hipercalcemia şi hiperfosfatemia rezistente la tratament, contraindicaţii pentru calcitriol
5. complicaţii biomecanice ale hiperparatiroidismului (rupturi de tendoane, fracturi patologice), prurit generalizat persistent
6. calcificaţie

Contraindicaţii (13):

1. osteopatia aluminică:

Metode:

a) paratiroidectomie subtorală cu păstrarea unei porţiuni din cea de-a patra paratiroidă

b) paratiroidectomie totală:
  - cu autotransplant imediat de mic fragment de ţesut paratiroidian în musculatura antebraţului (un alt fragment se crioprezervează şi se foloseşte în caz de eşec al primului transplant (9).
  - fără autotransplant datorită riscului apariţiei hiperplaziei nodulare şi la nivelul fragmentului transplantat. Determină însă turnover osos foarte scăzut şi impune terapie permanentă cu calciu şi vitamina D. Este mai bine să fie evitată.

Alte metode:

- **Sclerozare cu alcool** ecoghidată a celei mai mari paratiroide, rezistentă la terapia cu calcitriol, lăsând pe loc paratiroidele mici cu secreţie controlabilă de terapia cu calcitriol. Se recomandă distrugerea paratiroidelor peste 0,5 cm^3 sau 1 cm în diametru (7).
- **Injectarea directă, intraparatiroidiană a calcitriolului** : soluţie calcitriol 1μg/ml injectată în glanda peste 0,5 cm^3 pentru restaurarea receptivităţii la calcitriol şi inhibarea hipersecreţiei de PTH (7).
- **Antagonişti de PTH WR-2721** - beneficii doar pentru scurt timp
- **Administrarea de galium nitrat** (utilizat în cancerul paratiroidian) - experienţă redusă la pacienţii uremici.
- **Modularea activităţii paratiroidiene prin transfer genic** (7).

BIBLIOGRAFIE

1. Akizawa T., Ogata H., Koiwa F., Kinugasa E., Ideura T. - The role of calcium sensing receptor abnormality in the pathogenesis of secundary hyperparathyroidism; *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14(suppl): 66-67.
2. Fournier A. et al. - Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease; *Current Opinion in Nephrologie and Hypertension*, 1997; 6: 333-348.

3. Fournier A. et al. - Osteodystrophie renale, aspects clinico-radiologiques, physiopathologie et traitement; *Encyclopedie Medico-Chirurgicale (Paris), Nephrologie-Urologie*, 1994; 18: 1-16.
4. Fournier A., Drueke T., Moriniere Ph. et al - The New Treatments of Hyperparathyroidism Secondary to Renal Insufficiency; *Actualites Nephrologiques*, Hamburger-J. (red.), Paris, Flammarion, 1991; 233-300.
5. Fournier A., Fardellone P. et al. - Importance of vitamin D repletion in uraemia; *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 819-823.
6. Fournier A., Oprişiu R. et al. - Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment; *Artificial Organs*, 1998; 22 (7): 530-557.
7. Fukagava M., Iwasaki Y. - Molecular pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in renal failure: basic and clinical aspects; *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14 (suppl): 61-62.
8. Greenspan F.S. - *Basic and clinical endocrinology* 4th Edition; Prentice-Hall International Inc., 1994: 242-272.
9. Hedri F., Sechet A., Rasombololona M. et al. - Control of hyperphosphatemia in dialyzed patients; *Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1996; 10: 1-14.
10. Rodriguez M. - Direct effect of phosphat on parathyroid function; *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14 (suppl): 70-72.
11. Sechet A., Hardy P., Hottelard C. et al. - Role of calcium carbonate administration timing in relation to food intake on its efficiency in controlling hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis; *Artificial Organs*,1998; 22 (7): 1-7.
12. Tominga Y. - Mechanism of parathyroid tumourigenesis in uraemia; *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14 (suppl): 63-65.
13. Ursea N., Geavlete E. - Boala osoasă renală; *Nefrologia*, 1997; 2 (4): 29-75.
14. Ursea N. - *Insuficienţa renală cronică; Tratat de Nefrologie*, vol.II, Ed. Artprint, Bucureşti, 1994: 1520-1542.

NOUTATE

NEOPTERINA CA MARKER IMUNOLOGIC ÎN ACTUALITATE

Autorii studiului şi-au propus evaluarea prospectivă a nivelului seric de neopterină, marker al activării celulare imune, în relaţie cu rezultatele hemoculturilor şi cu nivelurile citokinei: TNF-α, interleukina-1 (IL-1), interferon-α, IL-6 si IL-10 la debutul febrei la pacienţii neutropenici cu boli maligne hematologice. Probele de sânge au fost obţinute în primele 24 de ore de la debutul febrei la 27 de episoade febrile la 22 de pacienţi neutropenici. Nivelurile neopterinei cresc semnificativ la debutul episodului febril (momentul zero), comparativ cu valorile bazale (probe obţinute cu 72 de ore înaintea debutului febrei). Peak-urile de neopterină s-au înregistrat la 2 - 4 ore de la debutul febrei şi valorile au revenit la nivelul bazal după 12 ore. De asemenea, la debut nu au fost găsite diferenţe ale valorilor *neopterinei* faţă de rezultatele hemoculturilor (de exemplu, episoade febrile cu hemoculturi negative *versus* hemoculturi pozitive cu Gram-negativi sau Gram-pozitivi). În 5 din cele 7 episoade febrile, la pacienţi fără alte semne clinice de infecţie, s-a observat raportul dintre nivelul crescut al neopterinei şi nivelul scăzut de TNF-α şi corelaţia (*r*) între neopterină şi TNF-α a fost negativă pentru episoadele febrile cu hemoculturi negative (-0,9; $p<0,04$) faţă de episoadele cu bacteriemie pentru care corelaţia a avut o valoare pozitivă (0,7; $p<0,04$). Rezultatele acestui studiu demonstrează că pacienţii neutropenici prezintă niveluri crescute de neopterină în primele ore de la debutul febrei, indicând un răspuns imun celular. Nivelurile crescute de neopterină concomitent cu valori scăzute ale citokinei au fost observate în unele episoade febrile nonbacteriemice. Relevanţa clinică acestei constatări nu este clară şi necesită a fi confirmată pe loturi mai mari de pacienţi. (Engervall, P., Andersson, B.: High serum neopterin and low cytokine values may indicate a non-bacterial etiology for fever of unknown origin in neutropenic patients, *Clin Microbiol Infect,* 1998, 4, 491-6)

Mihaela Grigoriu-Merchez

NOUTĂŢI

EFECTELE REUTILIZĂRII DIALIZORULUI ASUPRA PERMEABILITĂŢII MEMBRANELOR CU FLUX MIC.

Până în prezent a fost acordată o mică atenţie efectelor reutilizării asupra membranelor cu flux mic, în special în ce priveşte moleculele cu greutate medie. Autorii au studiat diferite tipuri de membrane cu flux mic care au fost reutilizate de 0, 6 şi 12 ori la 5 pacienţi care au fost hemodializaţi cu următoarele combinaţii de membrane şi agenţi de sterilizare : cleuloză diacetat şi formaldehidă, polisulfonă şi formaldehidă, celuloză diacetat şi acid peracetic, polisulfonă şi acid peracetic. Permeabilitatea membranelor a fos evaluată prin coeficientul de ultrafiltrare hidraulică (K_{UF}), coeficientul de traversare pentru beta 2 microglobulină (B2M) şi vitamina B_{12} şi concentraţia de albumină în ultrafiltrat. După 12 reutilizări, volumul total celular (TCV) a avut tendinţa la reducere atât la dilizorele de celuloză diacetat cât şi în cele de polisulfonă, indiferent de agentul de sterilizare utilizat, dar reducerea a fost găsită semnificativă numai la setul de dializoare din celuloză diacetat. Dializoarele de celuloză diacetat sterilizate fie cu formaldehidă, fie cu acid peracetic, au înregistrat o importantă rată de reducere a K_{UF} (31%, respectiv 23%). O creştere semnificativă a K_{UF} a fost semnalată la membranele de polisulfonă resterilizate cu acid peracetic dar nu a fost regăsită şi la cele sterilizate cu formaldehidă. Membranele de celuloză diacetat au fost intrinsec mai permeabile la B2M decât membranele de polisulfonă care nu au fost modificate pentru B2M indiferent de agentul de sterilizare utilizat. Nivelurile de vitamină B_{12} în ultrafiltrat au scăzut până la valori indetectabile în 4 din 5 eşantioane colectate după 12 reutilizări la membranele de polisulfonă resterilizate cu acid peracetic. Rezultatele obţinute sugerează că reutilizare dializoarelor din membrane de polisulfonă cu flux mic resterilizate cu acid peracetic se asociază cu modificări ultrastucturale şi reducerea permeabilităţii pentru molecule cu greutate medie. (Matos JPS et all, Effects of Dialzzer Reuse on the Permeability of Low-Flux Membranes, *AJKD,* 2000, 5, 839-844)

Dr. Mihaela Munteanu

ISOPROTERENOLUL-INHIBITOR DE FACTOR 2 DE CREŞTERE AL FIBROBLASTELOR (BFGF) INDUCTOR AL CREŞTERII CELULELOR EPITELIALE TUBULARE RENALE

Căile semnalului de transducţie ce modulează efectele bFGF în celulele epiteliale renale nu sunt complet cunoscute. AMPc şi proteinkinaza activată prin mitogene nu pot modula creşterea celulelor epiteliale tubulare renale (RTEc). Studiul a evaluat doi agenţi de creştere ai AMPc : isoproterenolul şi 8-bromo -AMPc care ar putea modula secreţia bazală de bFGF, inducând activarea MAPK(proteinkinaza activată prin mitogene) şi proliferarea RTEc sau a celulelor Madin-Darby (din rinichiul canin). Isoproterenolul, dar nu şi bFGF, stimulează producţia de AMPc in RTEc şi MDCKeII. bFGF, isoproterenolul şi 8-bromo-AMPcseparat pot determina creşterea activităţii ERK-2 dar numai isoproterenolul inhibă proliferarea ambelor tipuri de celule. PD098059 (25μM) un inhibitor de MAPK, blochează efectele induse de 8-bromo-AMPc în celulele MDCKeII. Aceste constatări sugerează că activitatea ERK-2 este recunoscută insuficient pentru mitogeneză. Am concluzionat că isoproterenolul inhibă efectul de creştere al bFGF în celulele tubulare renale pe calea dependentă de MAPK sau independent de aceasta. (Izevbigie E., Gutkind S., Ray P., Isoproterenol inhibits fibroblast growth factor -2-induced growth of renal epithelial cells, *Pediatric Nefrology,* vol. 14, 8/9, august 2000, 726-734)

Dr. Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

COSIDERAŢII RADIOBIOLOGICE ÎN SARCOAMELE RADIOINDUSE DE ŢESUTURI MOI

M. Grigoriu
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Radio-Oncologică
Spitalul Universitar „Sf.Spiridon" Iaşi

RADIOBIOLOGICAL CONSIDERATIONS IN RADIOINDUCED SOFT TISSUE SARCOMAS (Abstract): Soft tissue sarcomas are relative rare tumors with an incidence of almost 1% of all malignancies. Although their etiology is not well understood, studies regarding the effect of ionizing radiation, showed their capacity to induce sarcomas in soft tissues, after several years from the treatment of other primary tumor. Their early diagnosis could be achieved by genetic analysis of radio-induced chromosomal translocations specific to each hystological type. Dose - response curves reveals the dynamics of the process, taking into consideration the beam energy and linear energy transfer. **Key words**: RADIOINDUCED SARCOMAS, DOSE-RATE CURVES, CHROMOSOMAL TRANSLOCATIONS.

Sarcoamele de ţesuturi moi (STM) reprezintă un grup de tumori cu origine mezenchimală, heterogen din punct de vedere histologic si al localizării.

Incidenţa lor este de aproape 1% din totalul tumorilor maligne şi apar in proporţii relativ egale la ambele sexe şi la toate rasele.

Marea majoritate nu are o etiologie bine definită deşi au fost identificaţi multipli factori predispozanţi sau asociaţi apariţiei lor. Radioterapia este una din cauzele unanim admise de inducere a STM. Există numeroase studii ce au raportat existenţa unui risc crescut de dezvoltare a STM atât in vecinatatea cât şi în limitele câmpurilor iradiate anterior. Aproape toate tipurile histologice de sarcoame au fost semnalate, cel mai frecvent fiind histiocitomul fibros malign, urmat de hemangiosarcom şi limfangiosarcom (11,15). Sarcomul postiradiere este diagnosticat de obicei într-un stadiu avansat, având un grad înalt şi un prognostic rezervat (13).

Perioada latentă de dezvoltare a STM poate varia de la 2 la 40 ani, cu o medie de 10 ani (10,11). Variaţiile mari de timp sunt explicate prin faptul ca acestea apar la aceleasi vârste la care sunt semnalate si celelalte sarcoame neinduse de iradiere. Prin urmare perioada de latenţa va fi cu atât mai mare cu cât iradierea a avut loc mai timpuriu în copilărie (16).

Un risc ridicat de dezvoltare a STM radioinduse, cu o perioadă scurtă de latenţă (4-6 ani) a fost descris în unele sindroame genetice ca sdr. Li-Fraumeni, retinoblastomul ereditar, neurofibromatoza tip I sau sdr. Gardner (14).

Controversele existente sunt legate de doza de iradiere ce poate induce un astfel de risc. Astfel, unele studii au demonstrat că doze de 40-60 Gy pe câmpuri limitate nu măresc semnificativ riscul unui cancer secundar (8). Alte studii dimpotrivă, au raportat la pacienţii cu neoplasme de sân, ovar, col uterin, testicul, limfoame sau retinoblastom, trataţi prin radioterapie externă, riscuri ale sarcoamelor radioinduse de până la 50 de ori mai ridicate, faţa de normal (1,12). Intr-un studiu asupra STM dezvoltate după iradierea unor alte tumori în copilarie, riscul de apariţie a fost corelat cu doza administrată, crescând de aproximativ 50 de ori la cei care au primit doze de peste 50 Gy (13). În acelaşi timp, expunerea la doze egale de radiaţii, diferite în ceea ce priveşte transferul liniar de energie (TLE), determină efecte biologice diferite (2).

Radiaţiile cu TLE ridicat (particule α sau neutroni) vor implica un risc tardiv mai înalt de inducere a STM comparativ cu cele cu TLE scăzut (radiaţii γ sau x) (13). Riscul de malignizare raportat la doza de iradiere este reprezentat grafic prin curba doză-răspuns (Fig.1). In cazul radiaţiilor cu TLE scăzut, riscul de incidenţă al neoplaziilor creşte proporţional cu doza, pentru expunerea la doze mici, graficul având un aspect liniar. După o anumită valoare a dozei, incidenţa scade, fapt explicat prin dominanţa procesului de moarte celulară asupra celui de transformare malignă, iar curba doză raspuns devine concavă. Aspectul liniar-pătratic al curbelor doză-răspuns descris pentru tumorile solide, reflectă mecanismul singurei lovituri (αD) si a multiplelor lovituri (βD^2), curba finală fiind obţinută din combinarea relaţiilor matematice respective (2,13).

Sarcoamele induse de iradiere ca şi modificările genetice ale radiaţiilor sunt considerate a fi efecte cumulative tardive. Acestea au două caracteristici importante: nu sunt limitate de un anumit nivel prag, iar gradul de severitate este independent de doză, deşi probabilitatea de a apare creşte cu doza, după cum s-a amintit anterior. De aceea, orice doză administrată implică un anumit risc tardiv de dezvoltare a STM. Aceste observaţii se bazează pe efectul biologic al radiaţiilor, care la nivel celular se poate exprima prin mutaţii punctiforme, deleţii cromozomiale, translocaţii, ce duc în final la transformare malignă. Practic orice particulă încărcată electric poate induce aceste procese dacă energia acesteia este destul de mare. Radiaţia cu cea mai mare eficacitate biologică are un TLE = = 100 KeV/μm. Lungimea de undă a acestei radiaţii este aproximativ egală cu diametrul dublu helixului ADN (20A sau 2nm) astfel încât rupturile bicatenare sunt cele mai frecvente, având ca rezultat la nivel de cromozom apariţia deleţiilor si translocaţiilor (4, 6).

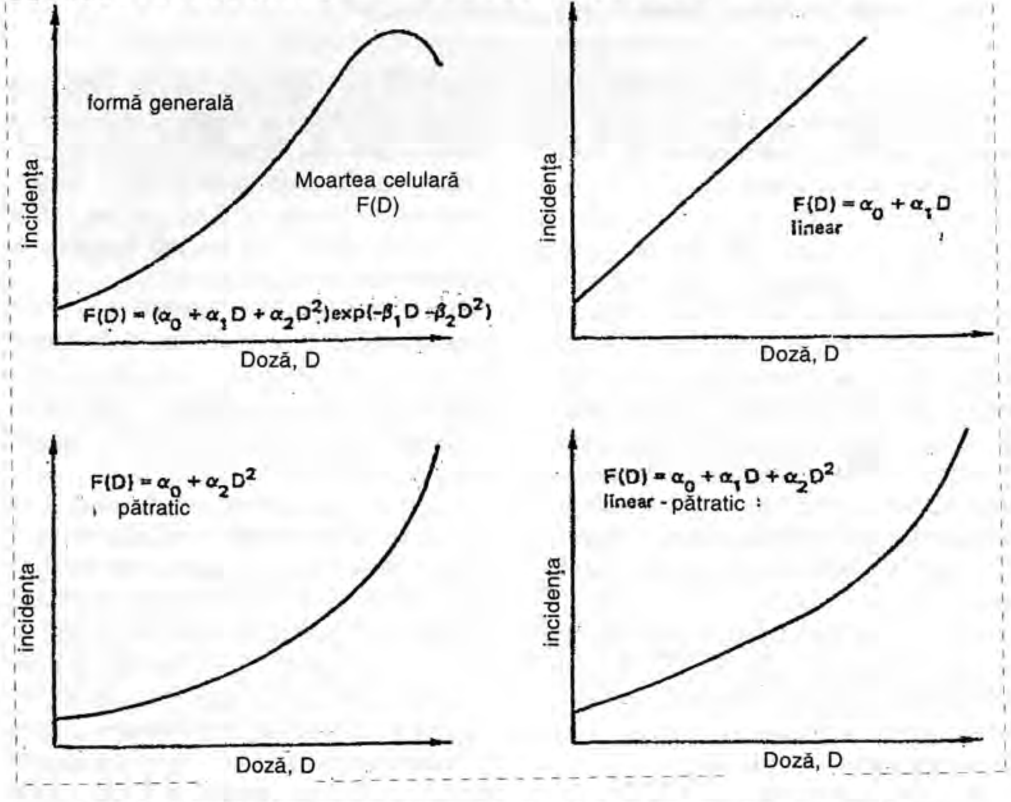


Fig. 1. Relaţiile doză-răspuns pentru diferite valori ale transferului energetic liniar

In STM marea majoritate a aberaţiilor cromozomiale decelate sunt de tipul acestor translocaţii. Fiecărui tip histologic de sarcom îi corespunde o translocaţie cromozomială definitorie astfel încât, pentru a putea induce un risc de transformare malignă de un anumit tip histologic, radiaţia dată trebuie să provoace anomalia cromozomială caracteristică tipului de sarcom indus (tabelul I).

Translocaţiile reciproce cromozomiale implică adesea gene ale factorilor de transcripţie având ca rezultat apariţia aşa zişilor transcriptori „himerici".

Aceştia includ domeniul de legatură ADN al unei gene la care capătul terminal 5' a fost înlocuit cu un domeniu activator al celeilalte gene partener (3, 5, 9). Detecţia genelor „himerice" se poate face prin transcripţia inversă (RT) a unui fragment ARN, urmată de analiza acestuia prin reacţia de polimerizare în lanţ (PCR), utilizând un set adecvat de primeri derivaţi din genele implicate în translocaţia dată (7, 9). Detecţia genelor fuzionate este importantă atât în aprecierea statusului neoplazic cât şi în diagnostic.

O inţelegere a mecanismelor de producere a translocaţiilor în STM radioinduse ar permite atât imbunătăţirea planurilor radioterapeutice existente, cât şi dezvoltarea unor noi modalitaţi de tratament, vizând anihilarea produşilor de transcripţie ai genelor „himerice" nou formate.

TABELUL I

Aberatii cromozomiale caracteristice sarcoamelor de tesuturi moi

Tip histologic	Translocaţia	Gene fuzionate
Sarcom Ewing, Tumora periferică primitivă neuroectodermică	t(11 ; 22) (q24 ; q11,2-12) t(21 ; 22) (q22 ; q12)	EWS/FLI-1 EWS/ERG
RMS alveolar	t(2 ; 13) (q35 ; q14) t(1 ; 13) (p36 ; q14)	PAX3/FKHR PAX7/FKHR
Sinoviosarcom	t(x ; 18) (p11,2 ; q11,2)	SYT/SSX
Liposarcom mixoid	t(12 ; 16) (q13-15 ; p11)	TLS/CHOP
Sarcom cu celule clare	t(12 ; 22) (q13-14 ; q12)	EWS/ATF-1
Tumora desmoplastica	t(11 ; 22) (p13 ; q12)	EWS/WT-1
Hemangiopericitom	t(12 ; 19) (q13 ; q13,3)	?

BIBLIOGRAFIE

1. Czesmin K., Wronkowski Z., Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer, *Gynecol. Oncol.*,1978, 6-309.
2. De Vita V.T., Hellman S., et al, *Cancer-principles and practice of oncology*, 5th ed, J.P. Lippincot, Philadelphia,1997, 1731-1752.

3. Fletcher J.A., Kozakewich H.P., Hoffer F.A., et al., *Diagnostic relevance of clonal cytogenetic aberrations in malignant soft tissue tumors*, N. Engl. J. Med., 1991, 324, 436-443.
4. Fletcher J.A., Cytogenetic analysis of soft tissue sarcomas, in *Soft Tissue Tumors*, Enzinger F.M., Weiss S.W., eds., New York : CV Mosby,1995, 354-367.
5. Fruzelock R.P., Hansen M.F., Molecular genetics and cytogenetics of sarcomas., *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1995, 9, 513-539.
6. Goodhead D.T., An assessment of the role of microdosimetry in radiobiology, *Radiat.Res.*,1982, 31-45.
7. Hibshoosh H., Lattes R., Immunohistochemical and molecular genetic approaches to soft tissue tumor diagnosis : a primer, *Seminars in Oncology*, 1997, vol. 24, No. 5, 515-525.
8. Kim J.H., Chu F.C., Woodard M.R. et al, Radiation induced soft tissue and bone sarcoma, *Radiology*, 1978,129-501.
9. Landanyi M., The emerging molecular genetics of sarcoma translocations, *Diagn. Mol. Pathol.*, 1995, 4, 162-173.
10. Laskin W.B., Silverman T.A., Enzinger F.M., Postradiation Soft Tissue Sarcomas : An analysis of 53 cases, *Cancer,*1988, 62, 2330-2340.
11. Mark R.J., Bailet J.W., Poen J., et al, Postirradiation sarcoma of head and neck, *Cancer*, 1993, 72, 887-893.
12. Mark R.J., Poen J., Tran L.M., et al, Postirradiation sarcoma : A single institution study and a review of the literature, *Cancer*, 1994, 73, 2653-2662.
13. Portish R.A., Dehner L.P. haselow R.E., et al , The incidence of second neoplasms following megavoltage radiation for pediatric tumors, *Cancer*,1985, 56, 1534-1537.
14. Strong L.C., Theories of pathogenesis : mutation and cancer, in *Genetics of Human Cancer*, Miller R.W., Fraumeni J.F.jr., eds., New York, NY, Roven, 1997, 401-415.
15. Toghian A., de Vathaire E, Terrier P., et al, Long term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer, *Int. J.Rad.Oncology Biol. Phys.*, 1991, 21, 361-367.
16. *** Health effects of exposure to low levels of ionising radiation (BEIR V) : *Washington DC, National Research Council*, 1990.

NOUTATE

O NOUĂ COMBINAŢIE DE MEDICAMENTE, UTILĂ ÎN PREVENŢIA CANCERULUI COLO-RECTAL

Deşi utilizarea antiinflamatoriilor nesteroide (AINS) ar putea scădea incidenţa cancerului colorectal, la pacienţii cu risc crescut, cum ar fi cei cu polipoză familială, efectele adverse gastro-intestinale restrâng posibilităţile folosirii lor de lungă durată. Cercetătorii de la laboratoarele „Wyeth-Ayerst Research" au descoperit că asocierea Sulindac cu un produs nou : „EKI 569" ce inhibă kinaza receptorului factorului de creştere epidermic reduce substanţial doza necesară de AINS. Această asociere are şi o eficienţă crescută în reducerea formării de noi polipi. (Frost P.at al. New drug combination may help to prevent colon cancer, Nature,2000, September, 45-49)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

DETECŢIA SCINTIGRAFICĂ PREOPERATORIE ŞI INTRAOPERATORIE A NODULULUI SENTINELĂ

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Irina Răileanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa", Iaşi
Faculatea de Medicină
Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară

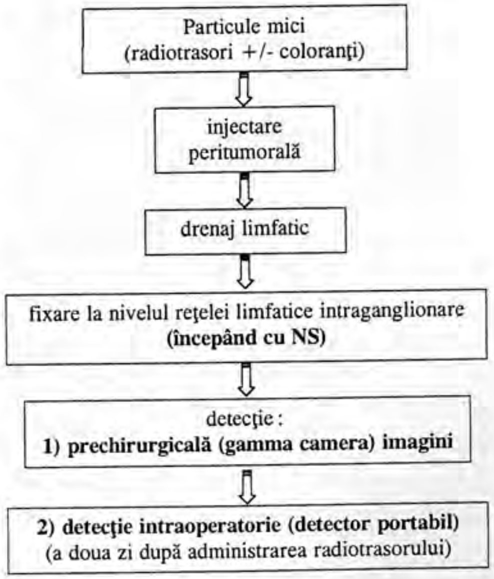
PRESURGICAL AND INTRAOPERATIVE SCINTIGRAPHIC DETECTION OF SENTINEL NODE (Abstract) : It is known that the malignant primary tumor site has a specific lymphatic drainage, all the time intermediate, however, by a first lymph node named sentinel node. This can be situated in some typical or atypical topographic aria and can be or not clinically evident. If the sentinel node is not invaded by the metastatic cells there is no metastatic risk for other lymphatic nodes, so the surgical treatment is not necessary to involve the corresponding lymphatic aria dissection. An imagistic, noninvasive detection of the involvement of the sentinel node in the spread of cancer could be related with the surgical decision to perform (or not) fully regional lymphadenectomy (based on biopsy result of such positive detected nodes) allowing only a tumorectomy in the first stages of neoplasia. For the case of sintigraphic method to detect the sentinel node, the performance depend on the development of radiotracers, the modification of the lymphoscintigraphic mapping techniques protocols, and the development and improvement of detectors. **Key words :** SENTINEL NODE, SCINTIGRAPHY.

Conceptul de nodul sentinelă (NS) a fost folosit pentru prima dată în 1977 de către Cabanas (citat de 5), fiind definit ca prima staţie de metastazare a unui neoplasm primar. În 1992, vizualizarea distribuţiei limfatice cu un colorant, patent blue dye (PBD) a fost folosită la pacienţii cu melanom (6). De atunci şi până în prezent au fost dezvoltate şi alte tehnici, detecţia NS continuând să progreseze prin : dezvoltarea radiotrasorilor ; modificarea tehnicilor de protocol ale imagisticii limfoscintigrafice ; dezvoltarea şi îmbunătăţirea tipurilor de detectoare.

În 1999 **The First International Congress on the Sentinel Node in Diagnosis and Treatment of Cancer,** la Amsterdam, a reunit peste 600 de participanţi din 39 de ţări, demonstrând, astfel, interesul deosebit pentru această problemă.

PRINCIPIUL DETECŢIEI IMAGISTICE A NS

Principiul detecţiei scintigrafice a prezenţei şi a localizării NS poate fi descris în următoarele etape, prezentate schematic :


Particule mici
(radiotrasori +/- coloranţi)
injectare peritumorală
drenaj limfatic
fixare la nivelul reţelei limfatice intraganglionare
(începând cu NS)
detecţie :
1) prechirurgicală (gamma camera) imagini
2) detecţie intraoperatorie (detector portabil)
(a doua zi după administrarea radiotrasorului)

RADIOTRASORI (particule coloidale radioactive, de dimensiuni mici)

Alegerea radiotrasorului este în relaţie cu tipul şi cu **mecanismele** captării coloizilor precum şi în relaţie cu cinetica drenajului limfatic, dependente, la rândul lor, de anumiţi factori (*5, 9*):

- **Diametrul particulelor**:

dimensiuni	*mecanism*
10-100 nm	pasaj rapid din spaţiul interstiţial către vasele limfatice
< 10 nm	risc înalt pentru pasajul intravascular al particulelor
> 10 nm	particulele nu migrează

- **Natura fizico-chimică a particulelor.** Dintre posibilii radiotrasori de dimensiuni mici cei mai utilizaţi sunt prezentaţi în **tabelul 1** şi dintre aceştia ^{99m}Tc-Re coloidal are cele mai bune rezultate în detecţia NS.
- **Activitatea coloidopexică a macrofagelor din regiunea tisulară** (care intermediază transportul de la punctul de injectare la ţesutul limfatic). S-a demonstrat că tumora primară poate inhiba activitatea macrofagică, în timpul invaziei complete.
- **Procentul de ţesut limfatic normal,** în relaţie cu ţesutul limfatic invadat metastatic. Ganglionii limfatici metastazaţi în întregime nu captează radiofarmaceuticul.
- **Volumul injectat.** Se injectează un volum mai mic de 0,5 ml. Un volum mai mare determină hiperpresiune locală nefiziologică şi, implicit, un pasaj nefiziologic al particulelor către ţesutul limfatic. Poate apare o captare tisulare nepatologică (imagini fals pozitive).

DETECTOARE

Detectoarele pot fi clasificate în două categorii (*6, 8, 12*):

- detectoare folosite pentru vizualizări prechirurgicale: gamma camera (colimator cu rezoluţie înaltă)
- detectoare folosite pentru vizualizarea intraoperatorie: sondă gamma. Dispozitivul ideal pentru acest scop trebuie să fie mic, funcţional într-un mediu steril, cu sensibilitate mare, cu afişare numerică adecvată şi cu audiofeedback instantaneu. El trebuie să permită detecţia ţesutului limfatic radiomarcat, în întregime, constituind un instrument de ghidare uşor de utilizat atât înainte cât şi în timpul disecţiei chirurgicale. Câteva exemple sunt prezentate în **tabelul 2.**

TEHNICI

Istoric, două tipuri de metode au fost aplicate cu succes pentru detecţia NS (*17*).

- **Metoda colorimetrică**, cu următoarele caracteristici importante:
  - *trasorul*: patent blue dye (PBD)
  - *injectarea*: intratumoral şi peritumoral
  - *imaginile*: intraoperator

TABEL 1.
Radiotrasori cu dimensiuni mici, utilizaţi în Medicina Nucleară (dimensiuni măsurate prin ultrafiltrare cu filtre policarbonatate, în microscopie electronică) (9)

coloid	dimensiunea particulelor (nm)	indicaţie
^{198}-Au	5	ficat, noduli limfatici
^{111}-In coloizi	1000	ficat, noduli limfatici
^{99m}Tc-sulfo-coloizi	600	ficat
^{99m}Tc-MAA	800	plămân
^{99m}Tc (NS) coloizi	90	ficat, noduli limfatici
^{99m}Tc-SAH albumin microsfere	70	ficat, noduli limfatici
^{99m}Tc-Re coloizi	45	ficat, noduli limfatici
^{99m}Tc-IgG2A murin antibody	10	antigene
^{99m}Tc-fitat	<5	ficat, noduli limfatici

TABEL 2.
Exemple de dispozitive de detecţie intraoperatorie şi principalele lor caracteristici (12)

Tipul	Cristalul de scintilaţie	Colimatorul	Domeniul de energie (keV)	Diametrul	Baterii
Auto Suture NAVIGATOR	CdTe	intern	0-200	14mm 10mm	da
Care Wise C-Trak	NaI(Tl)	extern	80-500	25mm 15mm	da
Eurorad EUROPROBE	CdTe CsI(Tl)	intern sau extern	20-200 120-1000	11mm 16mm	da
Neoprobe 1500 **Neo 2000**	CZT CZT	extern	0-180	19mm 14mm	da

- **Metoda radioizotopică**:
  - *radiotrasorul*: ^{99m}Tc-sulfo-coloizi
  - *injectarea*: peritumoral, înaintea operaţiei
  - *imaginile*: înainte şi în timpul operaţiei

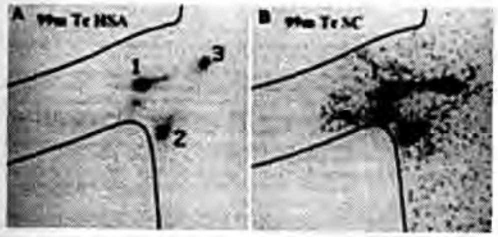


Fig. 1. Imagini comparative pentru detecţia nodulului sentinelă în neoplasmul mamar, cu folosirea a două tipuri de radiofarmaceutice (17)

- **O tehnică combinată** este utilizată frecvent, în prezent; ea include ambele metode menţionate anterior:

A. Partea radiozotopică

Material:

- *radiotrasorul*: ^{99m}Tc-sulfo-coloizi (frecvent, *1,3*)
- *doza*: 1,8 MBq (50μCi) în 0,1-0,2ml (*8, 10*)
- *administrarea*: prin injectare circumferenţial, peritumoral (mai rar intratumoral, deoarece există posibilitatea unui flux limfatic redus). *Număr de injecţii*: 2 (bilateral faţă de tumoră), 4 (în cele 4 puncte cardinale) sau doar una (intratumoral, mai puţin utilizată). Imaginea ecografică a tumorii primare poate fi utilizată pentru ghidare. În cazul neoplasmului mamar, injectarea în sânul controlateral poate fi utilizată ca referinţă. 3-5 minute de masaj local sunt indicate (pot îmbunătăţi captarea limfatică a radiofarmaceuticului).
- *poziţia pacientului sub gamma camera*: în supinaţie; (braţul ridicat deasupra capului cu mâna sub cap, în neoplasmul de sân, pentru a optimiza expunerea axilei)
- *interval de timp*: prima şi a doua etapă (vide infra)
- *imagini*: situsul imaginii pozitive va fi marcat dermic (marker color).

Protocol:

- **Prima etapă**: imagini imediat după injecţie şi, ulterior, la 2-4 ore interval (*9, 13*)
- *detector*: gamma camera, colimator cu rezoluţie înaltă, matrice 128x128 (*14*)
- *imagini*: imagini în achiziţie dinamică şi/sau imagini statice (8-10 minute per imagine, pentru a asigura o densitate de impulsuri mare)
- *incidenţe*: anterior, lateral, oblice
- **A doua etapă**: detecţie intraoperatorie (la 18 ore după administrarea radiotrasorului, *15,16*)
- *detector*: sondă gamma portabilă pentru scanarea regiunilor limfatice de drenaj teoretic şi a situsurilor marcate.

B. Partea colorimetrică

- ***tehnica colorimetrică*:** situsul tumoral primar este injectat cu colorant (albastru izovital) folosind 5-10 cc, cu o tehnică similară cu injectarea radiotrasorului
- ***protocol operator*** : incizie şi disecţie la nivelul imaginilor pozitive.

DOZIMETRIE (pentru detecţia peroperatorie cu ^{99m}Tc-sulfo-coloizi)

Pentru o activitate de 15 MBq, doza cea mai mare primită de chirurg va fi de 1 mSv/oră la nivelul mâinilor (doza maximă admisă - DMA- acceptată fiind de 500 mSv) şi de 0,67 μSv/oră pentru organismul în întregime (DMA 0,27 mSv/oră). Deci, dozele primite de chirurgi în timpul detecţiei intraoperatorii a NS sunt mici, aproximativ 1mSv şi 0,7 μSv pentru o singură procedură, respectiv, la nivelul mâinilor şi al organismului în întregime – vezi ***tabelul 3***) (*12*).

TABEL 3.

Debitul dozei (mGy/oră) la nivelul suprafeţei unei sfere cu o activitate de 15 MBq ^{99m}Tc, (corelat cu diametrul şi intervalul de timp de la injectare) - (12)

Δt (ore)	Diametrul radioactiv al NS (cm)		
	1	2	3
3	10,20	2,55	1,13
6	7,22	1,81	0,80
12	3,62	0,91	0,40
18	1,82	0,45	0,20

Pentru restul personalului din sala de operaţie, dozele primite sunt mult mai mici (***tabelul 4***, în μGy/oră) :

TABEL 4.

Debitul dozei (μGy/oră) la distanţă de sursa radioactivă de 15MBq ^{99m}Tc (corelat cu timpul şi distanţa) – (12)

Δt (ore)	Distanţa faţă de NS radioactiv(cm)			
	20	50	100	200
0	5,888	0,942	0,236	0,059
3	4,170	0,667	0,167	0,042
6	2,953	0,472	0,118	0,030
12	1,481	0,237	0,059	0,015
18	0,743	0,119	0,030	0,007

CONCLUZII

- Detecţia scintigrafică a prezenţei şi localizării nodulului sentinelă (imagine pozitivă) pune cert indicaţia de tratament chirurgical radical al ariei limfatice respective. **Imaginea pozitivă, nodulul limfatic invadat metastatic (NS), este definit ca fiind orice nodul colorat vizibil – albastru –, sau orice captare de radiotrasor mai mare sau egală cu de trei ori captarea ţesutului înconjurător *in vivo* pe minut.**
- Pentru o tumoră primară în primul stadiu, dacă imaginea nodulului sentinelă este negativă, cura radicală, totală, a ganglionilor limfatici de drenaj tumoral poate fi evitată. Impactul detecţiei NS **asupra evoluţiei postoperatorii pe termen lung privind recidiva regională şi supravieţuirea** nu sunt încă bine verificate *(2,4)*.
- Tipurile de neoplazie primară în care detecţia nodulului sentinelă este folosită, până în prezent sunt :

melanom cutanat **cancer de sân**	*studii complete*
cancer colorectal carcinom vulvar cancer tiroidian tumori cutanate (altele decât melanoamele) neoplazii ale capului şi gâtului neoplasm uterin	*studii pilot*

- În cancerul de sân, chirurgia nodulului sentinelă pare să aibă potenţialul de a evita vidarea ganglionilor axilari. Acest tip de nodul sentinelă a fost identificat cu succes prin coloraţie albastră într-un procent de 80% (393/492), prin legarea unui coloid la un radionuclid în 85% (919/992) şi printr-o combinare a ambelor tehnici în 93% din cazuri (458/492) (*17*).
- Deşi încă în studiu, imaginile scintigrafice oferă cea mai bună soluţie pentru identificarea nodulilor limfatici metastazaţi situaţi în afara regiunilor de drenaj limfatic teoretic (de exemplu, în afara axilei în cancerul de sân) (*11*).
- Direcţionarea chirurgiei prin localizarea NS permite atât scurtarea timpului operator, cât şi delimitarea extensiei extirpării.

BIBLIOGRAFIE

1. Bey P., Épidémiologie récente des cancers : cas particulier du cancer du sein, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1998, 22, 9, 495-497.
2. Bobin J.Y., Tardif S., Zinzindohoue C., Perrin-Fayolle O., La biopsie du ganglion sentinelle dans les cancers du sein N0, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 51-54.
3. Corone C., Stevens D., Muratet J.P., Switsers O., Boneu A., Carpentier P., Liehn J.C., Mestas D., Bonichon F., Edeline V., Fonroget J., Cherel P., Hagay C., Nogues C., Becette V., Pecking A., Petras S., Hermans J., Maublant J., Mammoscintigraphie à ^{99m}Tc MIBI - donnés de la littérature et résultats de l'étude multicentrique française, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1998, 22, 9, 498-514.
4. Corone C., Traceurs en oncologie nucléaire, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 12-15.
5. Krag D., Moffat F., Nuclear Medicine and the surgeon, *The Lancet*, 1999,354, 18, 1019-1022.
6. Liehn J.C., Schvartz C., Les particularités de l'image scintigraphique, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 3-8.
7. Mertz L., Mathelin C., Chalabreysse L., Gairard B., Brunot B., Bellocq J.P., Brettes J.P., Constantinesco A., Injection sous-aréolaire de sulfocolloides technétiés pour détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1998, 22, 6, 297-303.
8. Paycha F., Indications oncologiques de la médecine nucléaire en 1999, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 8-12.
9. Pecking A.P., Ganglion sentinelle : physiopathologie et méthodologie, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 35-39.
10. Penault-Llorca F., Le ganglion sentinelle et aspects anatomo-pathologiques, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 39-42.
11. Ricard M., Bard J.J., Boneu A., Giammarile F., Corone C., Herry J.Y., Lumbroso J., Muratet J.P., Pasquier J., Paycha F., Resche I., Vuillez J.Ph., Maublant J., Radioprotection et détection peropératoire du ganglion sentinelle par colloide marqué au ^{99m}Tc, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1998, 22, 8, 431-434.
12. Ricard M., Ganglion sentinelle : matériel de détection, dosimétrie, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 42-45.
13. Rodier J.F., Mignotte H., Janser J.C., Routiot T., Bremond A., Schneegans O., Ott G., Giammarile F., Ghnassia J.P., Barlier C., Treilleux I., Chassagne C., Ganglion sentinelle dans le cancers invasifs opérables du sein : analyse préliminaire de l'étude coopérative multicentrique, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 54.
14. Schaffer P., Le ganglion sentinelle, une mode ? Quelles implications pour le futur ? , *Biologie du Cancer du Sein : Implications Thérapeutiques*, 1998, 31-34.
15. Seguin P., Soulhiard F., Perrot J.L., Soler C., Cambazard F., Dubois F., Mélanome malin et adénectomie fonctionnelle guidée par scintigraphie, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 49-51.
16. Soler C., Perrot J.L., Thieffet O., Dumollard J.M., Cuilleret J., Cambazard P., Seguin P., Lymphoscintigraphie et détection per-opératoire radioguidée du ganglion sentinelle des mélanomes malins, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 45-49.
17. Berman C., Breast lymphoscintigraphy and lymphatic mapping, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23, 1, 58-59.

18. Kapteijn B. A. E. et al., Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma, *J Nucl Med*, 1997, 38, 3, 362-366,
19. Vera David R. et al., Sentinel node imaging via a nonparticulate receptor-binding radiotracer, *J Nucl Med*, 1997, 38, 4, 530-535.
20. Glass Edwin C. et al., Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma, *J Nucl Med*, 1998, 39, 7, 1185-1190.
21. Bedrosian Isabelle et al., ^{99m}Tc-human serum albumin: an effective radiotracer for identifying sentinel lymph nodes in melanoma, *J Nucl Med*, 1999, 40, 7, 1143-1148.
22. Wallace Anne M., Vera David R., Stadalnik Robert C., Blue dye and ^{99m}Tc-labeled human serum albumin: sentinel node detection by magic bullets?, *J Nucl Med*, 1999, 40, 7, 1149-1150.

NOUTATE

DENSITOMETRIA PULSATILĂ CU COLORANT - O NOUĂ METODĂ DE MONITORIZARE HEMODINAMICĂ

Tehnica de densitometrie pulsatilă cu colorant (PDD-*Pulsed Dye Densitometry*) monitorizează neinvaziv variaţiile de concentraţie arterială a unui colorant-verdele de indocianină (ICG sau Cardiogreen®). Principiul PDD constă în emiterea luminii la două lungimi de undă (805 nm şi 900 nm) şi înregistrarea modificărilor de absorbţie a fascicolului luminos în raport cu pulsaţiile arteriale. Colorantul utilizat prezintă absorbţia maximă la 805 nm şi pe cea minimă la 890 nm. Este necesară şi introducerea în funcţionarea tehnicii a concentraţiei hemoglobinei, obţinută printr-un procedeu independent. Tehnica PDD permite evaluarea unei game largi de parametri hemodinamici, fiind disponibile măsurarea debitului cardiac, a volumului sanguin circulant şi a *clearance*-ului hepatic pentru ICG. Studii comparative cu tehnici standard de măsurare a debitului cardiac, cum ar fi metoda termodiluţiei, au demonstrat valabilitatea rezultatelor obţinute prin metoda PDD. Dintre avantajele practice, se menţionează posibilitatea înlocuirii monitorizării debitului cardiac prin metoda termodiluţiei şi reevaluarea necesităţii cateterismului cardiac prin tehnica Swan-Ganz. De asemenea, se prevede utilizarea PDD în managementul clinic al volumului sanguin circulant în stări critice (hemoragii, feocromocitom) şi clarificarea unor aspecte de fiziologie a compartimentelor lichidiene ale organismului. Avantajele economice sunt de asemenea remarcabile, utilizarea actuală în Japonia realizându-se la un preţ de cost de aproximativ 5 $ pentru 25 mg de substanţă activă. (Ijima, T., Kobayashi, I., Pulse Dye - Densitometry: A New Method for Hemodynamic Monitoring, *HospiMedica International*, 1999, **17**, 3: 12- 4).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

IMPLICATIONS OF IMIDAZOLINES AND IMIDAZOLINIC RECEPTORS AT THE VASCULAR LEVEL

D. N. Serban*, M. Nechifor, Simona Mihaela Slătineanu***
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
Departments of Physiology* and Pharmacolgy**

IMPLICATIONS OF IMIDAZOLINES AND IMIDAZOLINIC RECEPTORS AT THE VASCULAR LEVEL (Abstract): There are both post- and pre-synaptic vascular imidazoline (IM) binding sites. The importance of direct IM actions and that of peripheral imidazoline receptors (IRs) are shadowed by the central effects of IMs and by their interaction with α_2 adrenoceptors. Since the discovery of clonidine the many studies on IMs have been focused on their hypotensive effect, with rilmenidine and moxonidine as representative drugs. Formerly called IM preferring α_2 or IM/guanidium sites, the IRs (idazoxan-sensitive) are the plasmalemmal I_1 (clonidine-sensitive) and the various I_2 (one structure identified as MAO). I_1 signaling includes activation of phosphatidylcholine-selective phospholipase C and inhibition of some ligand-gated channels. Inhibitory IRs on postganglionic sympathetic terminals, are not α_2, H_3, I_1 or I_2. Some IMs directly affect Ca_L, while others inhibit K^+ efflux. Conidine-displacing substances including agmatine are endogenous ligands at IRs and α_2 and may participate in arterial pressure control. Beside few speculations, the roles of vascular IRs are largely unknown.

Key words: IMIDAZOLINES, CARDIOVASCULAR, ADRENOCEPTORS, HYPERTENSION

HISTORICAL INSIGHT

The biomedical story of imidazolines (IMs) actually began more than 30 years ago (26), with the intense studies on the hypotensive derivative ST155 (2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride), later called clonidine (CLO). Since then a large number of IMs have been under investigation for their hypotensive effects, starting with contemporary work on phenoxazoline (4) and continued in the early 70's especially by Italian and German investigators. The central mechanism of CLO action was soon evident (61) and so were other major effects, like the hyperglicemiant one (29). We get closer to our subject with the discovery and continued study of the interaction with adrenergic systems (55) and the first direct administration (36) to the central nervous system (CNS). Even from the early studies with lofexidine and CLO (70), it was evident that IMs are somehow versatile in their interaction with classical receptors, such as the adrenergic, dopaminergic and histaminergic ones, which lead to other lines of investigation; as a recent example, certain IMs proved to be selective H_3 antagonists (39). Soon attention got concentrated on the precise location of the CNS receptors involved in the hypotensive effect and the so called IM preferring α_2 were identified (7). These IM/guanidium binding sites were later (8) clearly denominated IM receptors (Irs).

Many studies were dedicated around 1987 to the relation between the structure of IMs and their binding profiles. In the meanwhile two clinically important antihypertensives emerged in the area, namely rilmenidine (54) and moxonidine (22). Summarized as follows in most reviews (68,49), moxonidine (MOX) reduces arterial pressure (AP) due to a decline in peripheral resistance, with some reduction in left ventricular end systolic and diastolic volumes, while heart rate, cardiac output, stroke volume and pulmonary artery pressures are not affected. AP control is overall similar with MOX and drugs from each important class of antihypertensives. MOX is suitable for oral administration once daily, has a favorable side-effect profile, partly due to its lack of effect on central α_2, and may also improve aspects of glucose and lipid metabolism. Centrally acting sympatholytics (reserpine, methyldopa and CLO) have a long history of antihypertensive efficacy but are now little used, mainly because relatively poor tolerability (dry mouth, sedation, dizziness, edema) or potential rebound hypertension. There are now selective agonists that act on brainstem IRs, which modulate sympathetic activity without affecting alertness or salivary flow. They may become of great use, especially with new therapeutical strategies, such as 'intermittent blood pressure control' (33).

Considering the subject of this review, we will skip other important aspects, such as: use of rilmenidine (RIL) in arrhythmia, inhibition of tubular Na^+/H^+ exchange, NO scavenging IMs, benzyl-IMs as $5HT_{1D}$ ligands, modulation of insulin secretion via K^+ channels, gastric ulcer treatment with MOX, and CNS aspects relevant to pain, motion, learning, mood. We will refer only occasionally to IMs without special relevance for IRs / vascular reactivity, or with well established effects / mechanisms.

IMIDAZOLINIC RECEPTORS

There are two IRs classes, I_1 sensitive to CLO and idazoxan (IDA), and I_2 sensitive to IDA and largely insensitive to CLO (13). While I_1 are plasmalemmal, I_2 have many different locations and structures (35,44); the latter are present in the mitochondria (66) and at least one structure has been identified (13,35) as monoamine oxidase (MAO), the interaction being now under intense investigation (50). Precise identification as known structures or complete cloning have not been reported so far for any other non-adrenoceptor IM binding site (13). There are though some indications on intracellular signaling used (43): activation of phosphatidylcholine-selective phospholipase C and block of ligand-gated ion channels ($5HT_3$, K_{ATP}, NMDA, nicotinic) at the phencyclidine binding site. I_1 are also able to decrease cAMP, pertussis toxin-insensitively (19). Although all criteria are met by I_1 to be considered receptors (12), they are still regarded somewhat like 'looking through a dark glass' (11). On the other side the term receptor is freely used for the various I_2 sites; maybe the I_2 denomination should be restricted to the MAO site (12).

Some authors suggest that the sites that are clearly related to inhibition of ATP-dependent K^+ efflux (K_{ATP}), as initially shown for the insulinotropic action of IMs, represent a different class, I_3 (11). A new IM exerts powerful insulinotropic effects that are independent of I_1 and α_2, involving block of K_{ATP}, K_{Ca} and K^+ delayed rectifier, calcium mobilization from thapsigargin-sensitive intracellular stores and a separate interaction with the exocytotic machinery (71). Isothiocyanatobenzyl imidazoline (IBI) induces membrane depolarization and contraction of the guinea-pig stomach circular muscle, by a mechanism not involving muscarinic receptors or α-adrenoceptors. Although levcromakalim could not inhibit IBI-induced depolarization, K_{ATP} and the voltage-dependent calcium channel (Ca_L) may be intrinsically linked with the action of IBI (30). A fluoro-benzyl CLO derivative is a most potent antagonist of arterial K_{ATP} and may interact with the channel pore, rather than the sulphonylurea binding subunit (36).

ENDOGENOUS LIGANDS

Along the complicated IM history there was of course a search for endogenous ligands of the sites influenced pharmacologically. Literally tons of work were and still are devoted to CLO displacing substances (CDS). At least one has been identified (34) as agmatine (AGM; decarboxylated arginine), which binds to α_2 and IRs and stimulates release of catecholamines from chromaffin cells. AGM is a powerful vasodilator in vivo, yet tachyphylactic (14) but its binding to α_2 is efectiveless (47) in brain, aorta and gastric fundus, raising problems about its true physiological significance. Despite binding like CLO to α_2 and IRs, AGM does not replicate CLO central or peripheral actions. Cardiovascular actions of partially purified CDS were either attributable to contaminating molecules and / or CDS may be a family of molecules (64, 46). Among various demonstrated implications, AGM may be an endogenous agonist of I_2 to inhibit vascular growth (51), has multiple stimulatory effects on sympathetic neurotransmission in rat vas deferens (31), shows transient inhibition of NA release mediated by prejunctional α_2 and a cocaine-sensitive delayed facilitation (15), binds to a cell surface IR in endothelium, stimulating nitric oxide (NO) production by increased cytosolic calcium (40), induces α_2 dependent bradycardia (25), and finally, it met the required criteria to be accepted as a neurotransmitter (52).

FLASH ON CENTRAL MECHANISMS

The exact involvement of central I_1 in hypotensive mechanisms is still under debate (5,21,68), mostly because of the important participation of neighboring α_2 (24,6) and of the intricated circuitry, also involving GABA. CLO bradycardia is mediated by vagal stimulation related to activation of a GABAergic pathway (9). Down regulation of GABAergic system in hypertension may be compensated by CLO (17). Rostral ventro-lateral medulla (RVLM), a well-known site for the control of sympathetic activity, is the main target of the hypotensive IMs, which act here upon I_1, but action on α_2 of neurons in the solitary tract nucleus is also hypotensive (12). Genetic manipulations could shed some new light in there; it has been shown that expression of α_{2A}- is a prerequisite for the cardiovascular effects of MOX and RIL in conscious mice, with no evidence of I_1 mediated effects (72). There is a sufficient number of contradictory results (5,72) that support the ongoing debate on the relative importance of I_1 and α_2 in the central hypotensive effects of IMs. For example in conscious rabbits RIL and MOX microinjected in the RVLM act preferentially through IRs but α_2 appear to be activated as a consequence of IR activation (maybe on the noradrenergic terminal) and are important for the hypotension produced by CLO and α-methyldopa (24). In mice MOX acts within RVLM to lower AP mainly through I_1 and independent of α_2 (67). One should note as hallmark the view of the team lead by Pierre Bousquet, based on wide data integration, presented in original reports and reviews and quoted hereafter. Drugs highly selective for I_1 over α_2 can reduce AP by their own; the central hypotensive effect of IMs involves IRs and is facilitated by α_2; this effect requires intact α_2 along the sympathetic pathways (6). Harmane (endogenous β-carboline) lowers AP when injected unilaterally in rat RVLM, with a potency similar to CLO, and reversed by the I_1 selective antagonist efaroxan (42). Sympathetic hyperactivity in essential hypertension and congestive heart failure is reduced (basal and reflex) by chronic MOX, also suggesting that MOX may be more effective with high sympathetic activity (18).

However, in deafferentated cats sympathoinhibitory effects of systemic CLO may be mediated by caudal VLM rather than direct action in RVLM (57). Other regions may also be involved, such as the gigantocellular reticular formation (1), where nanoinjections of CLO evoke AP and heart rate decreases, equivalent to RVLM injections and site-specific blocked by the highly selective α_2 antagonist 2-methoxy-IDA, but not by prazosin. MOX also lowers AP by renal actions, the increases in diuresis, natriuresis, and kaliuresis being associated with increased plasma levels of atrial natriuretic factor (ANF) and urinary cGMP excretion, (41) ; significance for long-term AP control remains to be determined. IM antihypertensive effects may also be modulated by the NO-cGMP pathway at central / peripheral levels (63).

PERIPHERAL PERSPECTIVE

As to the peripheral IM actions and sites of action, a recent review (37) confirms our literature search as follows : I_1 (and sometimes I_2) have been identified in cardiovascular tissue of various species including humans, but their functional role is unknown. Sympathetic nerves supplying the cardiovascular system have presynaptic inhibitory IRs that may become of therapeutic relevance. AGM and CDS, endogenous ligands at IRs and α_2, are present in blood serum and may participate in vascular smooth muscle (VSM) proliferation and AP regulation. Presynaptic IRs that inhibit noradrenalin (NA) release from sympathetic nerve endings in cardiovascular tissue are not α_2, H_3, I_1 or I_2 and may have binding domains in common with presynaptic cannabinoid receptors or interact with them (16). At least one *in vivo* study (48) focused on the peripheral site of action of intravenous administration of CLO and RIL in pithed rabbits ; peripheral effects of CLO involved both α_1 and α_2, while those of RIL were mediated by α_2 (48). At doses that lower AP direct vasodilation may also be relevant in regions like the kidney, where CLO increases flow even with denervation (27). Stimulation by IMs of α_{2B} in vascular smooth muscle produces hypertension and counteracts the hypotensive effect of α_{2A} in the CNS, which could account for the hypertensive effects of some IMs (19). We were surprised to find very few *in vitro* investigations of blood vessels and smooth muscle generally ; maybe because of prominent central hypotensive mechanism. Some of the earliest studies used IMs to differentiate adrenoceptor subtypes in the aorta (53). Contractions induced by a number of IMs are α_1 mediated (69). A plasma CDS contracts the rat aorta but, unlike CLO, this has no relaxing effect in methoxamine precontracted rings and α_1 are not involved (65). Another series of IMs with contractile effects in the rat aorta seem to affect voltage-dependent calcium entry (Ca_L) without interaction with adrenoceptors or IRs (62), which we also suspect for the effects of IDA (58). NA release in different vessels from different species is inhibited by presynaptic non-I_1/non-I_2 receptors (38). Some 2-substituted IMs, including phentolamine, possibly act as K_{ATP} blockers in VSM (56). CLO relaxes bovine tracheal smooth muscle by decreasing both calcium influx and release, probably via I_1 (2). IMs affect the cholinergic motor activity of the guinea-pig ileum by interacting with presynaptic α_{2D} not with IRs (10). IRs are not involved in the IDA-potentiating effect in rat vas deferens (3). With AGM we found only one study on isolated blood vessels, showing its inability to influence the contractile effect of NA in the rat tail artery (15), and there is the work of our colleagues, describing relaxation induced by AGM in rat aorta (23). We have shown (59) that in the rat aorta AGM inhibits the maintenance of contractile force endothelium-independently, by acting on I_1.

In rat aorta CLO induces relaxation in the presence of endothelium, contraction in its absence, and inhibition of NA-induced contraction in both cases, involving α_1 (28).

The sparse functional data on vascular IRs preclude us from conclusions. Still, IRs are present at the vascular level and involved (I_2) in proliferation control (51).

BIBLIOGRAFIE

1. Aicher S.A., Drake C.T. Clonidine evokes vasodepressor responses via α_2 adrenoceptors in gigantoreticular formation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289, 688-694.
2. Arimitsu M, Mitsui-Saito M, et al. Mechanism of relaxant effect of clonidine in isolated bovine tracheal smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 286, 681-687.
3. Avellar M.C., Markus RP. Are imidazoline receptors involved in sympathetic neurotransmission in rat vas deferens? *Gen Pharmacol*, 1996, 27(7), 1273-1278 .
4. Baggio G., Poggioli R., Greggia A. Pharmacological studies of phenoxazoline. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1969, 45(20), 1315-1316.
5. Bock C., Niederhoffer N., Szabo B. Analysis of the receptor involved in the central hypotensive effect of rilmenidine and moxonidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1999, 359(4), 262-271.
6. Bousquet P., Bruban V., Schann S., Feldman J. Imidazoline receptors : a challenge. *Pharm Acta Helv*, 2000, 74(2-3), 205-209.
7. Bousquet P., Feldman J., Schwartz J. Central cardiovascular effects of α adrenergic drugs : differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, 230(1), 232-236.
8. Bricca G., Dontenwill M., Molines A., Feldman J., Belcourt A., Bousquet P. Evidence for the existence of a homogeneous population of imidazoline receptors in the human brainstem. *Eur J Pharmacol*, 1988, 150(3), 401-402.
9. Castro J.L., Ricci D., Taira C.A., Ramirez A. Central benzodiazepine involvement in clonidine cardiovascular actions. *Can J Physiol Pharmacol*, 1999, 77, 844-851.
10. Colucci R., Blandizzi C., Carignani D., et al. Effects of imidazolines on cholinergic motility in guinea-pig ileum : involvement of presynaptic α_2-adrenoceptors or imidazoline receptors ? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998, 357(6), 682-691
11. Eglen R.M., Hudson A.L., Kendall D.A., et al. 'Seeing through a glass darkly' : casting light on imidazoline I sites. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19, 381-390.
12. Ernsberger P., Haxhiu M.A. I_1-imidazoline-binding site is a functional receptor mediating vasodepression via ventral medulla. *Am J Physiol*, 1997, 273, R1572-R1579.
13. Farsang C., Kapocsi J. Imidazoline receptors : from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res Bull*, 1999, 49(5), 317-331.
14. Gao Y., Gumusel B., Koves G., Prasad A., Hao Q., et al. Agmatine : a novel endogenous vasodilator substance. Life Sci, 1995, 57(8), PL83-PL86.
15. Gonzalez C., Regunathan S., et al. Agmatine, endogenous modula-tor of noradrenergic neurotransmission in rat tail artery. *Br J Pharmacol*, 1996, 119(4), 677-684 .
16. Gothert M., Bruss M., Bonisch H., Molderings G.J. Presynaptic imidazoline receptors. Characterization and classification. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881, 171-184 .
17. Gozlinska B., Czyzewska-Szafran H. Clonidine action in spontaneously hypertensive rats depends on GABAergic system function. *Amino Acids*, 1999, 17, 131-138.
18. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B., Mary D.A. Chronic I_1-imidazoline agonism : sympathetic mechanisms. *Hypertension*, 2000, 35(6), 1264-1269.
19. Greney H., Ronde P., et al. Coupling of I_1 receptors to cAMP pathway : Studies with highly selective ligand benazoline. *Mol Pharmacol*, 2000, 57(6), 1142-1151.

20. Guyenet P.G. Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites? *Am J Physiol*, 1997, 273, R1580-R1584
21. Hamilton C.A., The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol Ther*, 1992, 54(3), 231-248
22. Haxhiu M.A., Dreshaj I., Schafer S.G., Ernsberger P. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by I_1-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *Cardiovasc Pharmacol*, 1994, 24 Suppl 1, S1-S8.
23. Haulică I., Bild W., Mihăilă C., et. al. Experimental data concerning the effects of agmatine administration at the vascular level. *Fiziologia*, 2000, 10(S1), 12.
24. Head G.A. Central imidazoline and α_2 receptors involved in cardiovascular actions of centrally acting antihypertensive agents. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881, 279-286.
25. Head G.A., Chan C.K., Godwin S.J. Central cardiovascular actions of agmatine, a clonidine-displacing substance, in conscious rabbits. *Neurochem Int*, 1997, 30, 37-45.
26. Hoefke W., Kobinger W. Pharmacological effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, a new antihypertensive substance. *Arzneimittelforschung*, 1966, 16(8), 1038-1050.
27. Iriuchijima J. Vascular areas where clonidine induces vasodilation in hypertensive and normotensive rats. *Tohoku J Exp Med*, 1999, 189(1), 29-36.
28. Iwanaga S., Shibata O., Tsuda A., Hashimoto S., Makita T., Cho S., Sumikawa K. The role of $\alpha 1$-adrenoceptors in the clonidine-induced contraction and relaxation of rat aorta. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1998, 102(2), 137-147.
29. Iwata Y. Hyperglycemic action of 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline hydrochloride in relation to hypertensive effect. *Jpn J Pharmacol*, 1969, 19(2), 249-259.
30. Jing L., Jagadeesh J.M., De Los Angeles J., et al. Depolarization and smooth muscle contraction by isothiocyanatobenzyl imidazoline in guinea-pig stomach circular muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1999, 360, 337-343.
31. Jurkiewicz N.H., Garcez do Carmo L., Hirata H., et al. Functional properties of agmatine in rat vas deferens. *Eur J Pharmacol*, 1996, 307(3), 299-304 .
32. Kobinger W., Pichler L. Investigation into some imidazoline compounds, with respect to peripheral alpha-adrenoceptor stimulation and depression of cardiovascular centers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1975, 291(2), 175-191.
33. Leenen F.H. Intermittent blood pressure control: potential consequences for outcome. *Can J Cardiol*, 1999, 15 Suppl C, 13C-18C.
34. Li G., Regunathan S., Barrow C.J., Eshraghi J., et al. Agmatine: an endogenous clonidine--displacing substance in brain. *Science*, 1994, 263(5149), 966-969.
35. Limon-Boulez I., Tesson F., Gargalidis-Moudanos C., Parini A. I_2-imidazoline binding sites: relation with MAO domains and identification of histidine residues mediating ligand binding regulation by H^+. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(2), 359-364 .
36. McPherson G.A., Bell K.L., et al. Functional and electrophysiological effects of a novel imidazoline--based K_{ATP} blocker. *Br J Pharmacol*, 1999, 128, 1636-1642.
37. Molderings G.J., Gothert M. Imidazoline binding sites and receptors in cardiovascular tissue. *Gen Pharmacol*, 1999, 32(1), 17-22.
38. Molderings G.J., Gothert M. Presynaptic imidazoline receptors mediate inhibition of noradrenaline release from sympathetic nerves in rat blood vessels. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998, 12(4), 388-397.
39. Mor M., Bordi F., Silva C., et al. Synthesis and biological assays of new H_3 antagonists with imidazole and imidazoline polar groups. *Farmaco*, 2000, 55(1), 27-34.

40. Morrissey J.J., Klahr S. Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians*, 1997, 109(1), 51-57.
41. Mukaddam-Daher S., Gutkowska J. Atrial Natriuretic Peptide Is Involved in Renal Actions of moxonidine. *Hypertension*, 2000, 35(6), 1215-1220.
42. Musgrave I.F., Badoer E. Harmane produces hypotension following microinjection in RVLM: role of I_1-imidazoline receptors. *Br J Pharmacol*, 2000, 129, 1057-1059.
43. Musgrave I.F., Hughes R.A. Novel targets and techniques in imidazoline receptor research. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881, 301-312.
44. Olmos G., Alemany R., Garcia-Sevilla J.A. Pharmacological and molecular discrimination of brain I_2-imidazoline receptor subtypes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1996, 354(6), 709-716 .
45. Parini A., Coupry I., et al. Characterization of an imidazoline/guanidinium receptive site distinct from the α_2-adrenoceptor. *J Biol Chem*, 1989, 264(20), 11874-11878.
46. Parker C.A., Hudson A.L., Nutt D.J., et al. Isolation of RP-HPLC pure clonidine-displacing substance from NG108-15 cells. *Eur J Pharmacol*, 2000, 387(1), 27-30.
47. Pinthong D., Wright I.K., Hanmer C., Millns P., Mason R., et al. Agmatine recognizes alpha 2-adrenoceptor binding sites but neither activates nor inhibits alpha 2-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1995, 351(1), 10-16.
48. Pompermayer K., Salgado M.C., Feldman J., Bousquet P. Cardiovascular effects of clonidine-like drugs in pithed rabbits. *Hypertension*, 1999, 34(4 Pt 2), 1012-1015.
49. Prichard B.N., Graham B.R., Owens C.W. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent. *J Hypertens*, 1999, 17 Suppl 3, S41-S54.
50. Raasch W., Muhle H., Dominiak P. Modulation of MAO activity by imidazoline and guanidine derivatives. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881, 313-331.
51. Regunathan S., Youngson C., Raasch W., Wang H., Reis D.J. Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: a novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(3), 1272-1282 .
52. Reis D.J., Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *J Auton Nerv Syst*, 1998, 72(2-3), 80-85 .
53. Ruffolo R.R. Jr., Waddell J.E. Receptor interactions of imidazolines: alpha-adrenoceptors of rat and rabbit aortae differentiated by relative potencies, affinities and efficacies of imidazoline agonists. *Br J Pharmacol*, 1982, 77(1), 169-176 .
54. Safar ME. Rilmenidine: a novel antihypertensive agent. *Am J Med*, 1989, 87, 24-29.
55. Schmitt H. Interactions between 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride and α-adrenergic blocking drugs. *Eur J Pharmacol*, 1970, 9(1), 7-13.
56. Schwietert R., Wilhelm D., Wilffert B., Van Zwieten P.A. The effect of some α-adrenoceptor antagonists on spontaneous myogenic activity in rat portal vein and involvement of ATP-sensitive K+ channels. *Eur J Pharmacol*, 1992, 211, 87-95.
57. Seller H., Czachurski J., Zanzinger J.J. Sympathoinhibitory effects of clonidine are transmitted by the caudal ventrolateral medulla in cats. *Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33, 521-526.
58. Serban D.N., Nechifor M., Serban L.I., Petrescu G. Possible involvement of calcium and potassium fluxes in the effects of idazoxan in isolated rat aorta. *Benzon Symposium No. 47,*2000, Copenhagen, Denmark.
59. Serban L.I., Serban D.N., Petrescu G. Alteration by imidazolinic actions of the smooth muscle phasic and tonic contractions. *Myology 2000,* Nice, France.
60. Sesoko S., Muratani H., Yamazato M, Teruya H., Takishita S., Fukiyama K. Contribution of α_2-adrenoceptors in caudal ventolateral medulla to cardiovascular regulation in rat. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, R1119-R1124.

61. Sherman G.P., Grega G.J., Woods R.J., Buckley J.P. Evidence for a central hypotensive mechanism of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (Catapresan, ST-155). *Eur J Pharmacol* 1968, 2(4), 326-328.

62. Slavica M., Lei L., Patil P.N., Kerezy A., Feller D.R., Miller D.D. Synthesis and biological activities of a new set of irreversibly acting 2-(4'-isothiocyanatobenzyl) imidazoline analogs in rat thoracic aorta. *J Med Chem*, 1994, 37(12), 1874-1881.

63. Soares de Moura R.S., Leao M.C., Castro Resende A.C., Moreira C.F., et al., Actions of L-NAME and methylene blue on the hypotensive effects of clonidine and rilmenidine in the anesthetized rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(5) : 791-795.

64. Sun M.K.,Regunathan S.,Reis D.J. Cardiovascular response to agmatine, clonidine-displacing substance, in anesthetized rat. *Clin Exp Hypertens*, 1995, 17, 115-128.

65. Synetos D, Manolopoulos VG, Atlas D, Pipili-Synetos E., Human plasma-derived material with clonidine displacing substance (CDS)-like properties contracts the isolated rat aorta. *J Auton Pharmacol*, 1991, 11(6), 343-351 .

66. Tesson F., Prip-Buus C., Lemoine A., Pegorier J.P., Parini A. Subcellular distribution of imidazoline-guanidinium-receptive sites in human and rabbit liver. Major localization to mitochondrial outer membrane. *J Biol Chem*, 1991, 266(1), 155-160.

67. Tolentino-Silva F.P., Haxhiu M.A., et al. α_2-adrenoceptors are not required for central anti-hypertensive action of moxonidine in mice. *Brain Res*, 2000, 862, 26-35.

68. van Zwieten P.A. Central imidazoline I_1 receptors as targets of centrally acting antihypertensives : moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens*, 1997, 15(2), 117-125 .

69. Venkataraman B.V., Shams G., Hamada A., Amemiya Y., Tantishaiyakul V., et al. Structure-activity studies of new imidazolines on adrenoceptors of rat aorta and human platelets. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1991, 344, 454-463.

70. Wilkins L.H., Winternitz S.R., Oparilmenidine S., et al. Lofexidine and clonidine in moderate essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(6), 752-767 .

71. Zaitsev SV, Efanov AM, et al., Different modes of action of the imidazoline compound RX871024 in pancreatic β-cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881, 241-252.

72. Zhu Q.M., Lesnick J.D., Jasper J.R., MacLennan S.J., et al. Cardiovascular effects of rilmenidine, moxonidine and clonidine in conscious wild-type and D79N α_{2A}-adrenoceptor transgenic mice. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(6), 1522-1530.

NOUTATE

O NOUĂ TERAPIE ADJUVANTĂ PENTRU CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Tadatoshi Takayama şi echipa sa au publicat în numărul din 2 septembrie din Lancet rezultatele unui trial randomizat privind imunoterapia adjuvantă pentru a profilaxia recăderilor post chirurgicale în cancerul hepatocelular. Studiul a cuprins un număr total de 150 de pacienţi cu hepatectomie pentru cancerul hepatocelular la care s-au administrat, randomizat, la un număr de 76 de pacienţi limfocite autoloage cu Il-2 recombinat şi Anticorpi anti CD3, lotul martor fiind alcătuit din 74 bolnavi. Urmărirea s-a efectuat pe o perioadă medie de 4,4 ani. Adminitrarea terapiei imuno-adjuvante a redus recurenţa carcinomului hepatocelular cu 15% : de la 57% la 45%. De asemenea, a crescut semnificativ intervalul de timp până la apariţia primei recurenţe. (Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial Lancet 2000 ; 356 : 802-807)

Vasile Drug

NEW DERIVATIVES OF m-NITROBENZOYL-ASPARAGIC ACID AND m-NITROBENZOYL-ASPARAGINE WITH ANTIINFLAMATORY ACTION

Mădălina Filimon*, V. Năstasă, M. Pavelescu**, Cristina Băsu***,V.Şunel*****

*„Help-Flux" Pharmacy, Iaşi, **University of Medicine and Pharmacy „Gr.T.Popa", Iaşi,
***University „Al.I.Cuza" Iaşi, Faculty of Chemistry

NEW DERIVATIVES OF m-NITROBENZOYL-ASPARAGIC ACID AND m-NITROBENZOYL-ASPARAGINE WITH ANTIINFLAMATORY ACTION (Abstract): In order to obtain new biologically active compounds some derivatives of 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzyl-benzimidazole have been synthesized by ring opening reactions of 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolin-5-one and 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-carboxymethyl)-Δ^2-oxazolin-5-one with 2-benzylbenzimidazole (dibazole).

The progress in the field of antiinflammatory drugs is due both to the concerns on the synthesis of these compounds as well as to the improvement of the control methodology of the substances submitted to testing.

Among the compounds applied in therapy as nonsteroidic antiinflammatory agents some imidazole derivatives either single or associated with acetyl-salicylic acid are particularly important (3,5,12). The gastric tolerance is known as one of the major problems of the pharmacotherapy with acetylsalicylic acid which explains the trials of surpassing this inconvenient by its association with other compounds. The selectivity of these compounds largel depends on the nature of the adjuvant. The aminoacids, hormones, metabolits etc. usually improve the chemio-therapic indices when used as supports.

The L-asparagic acid and its derivatives acylated with o-, m- or p-substituted benzoyl residueare known to participate to the animal metabolism decreasing thus the toxicity of some drugs, assuring at the same time their circulation at the cell level (9,11).

These results justified the authors'concern of synthesizing asparagic acid derivatives containing the 2-benzimidazole as an active component supported by N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid or N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagine residues.

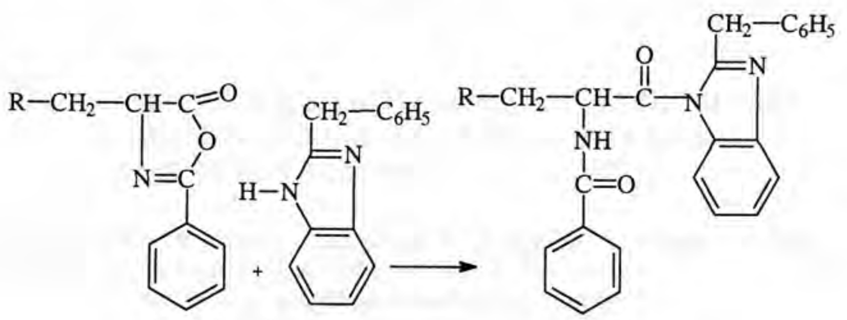
RESULTS AND DISCUSSION

The high reactivity of Δ^2-oxazolin-5-ones stimulated seve-ral researchers (8,9,11) to study their ring opening reactions with different nucleophilic agents.

The high reactivity of Δ^2-oxazolin-5-ones is caused by both the cyclic anhydride system and the electrono-withdrawing effect of the -C=N- group. For this reason the carbonyl group in position 5 behaves rather as a cetonic than a lactamic carboxyl showing a strong affinity for nucleophilic reagents (Fig. 1).

Since the basicity of 2-benzylbenzimidazole (dibazole) is rather high it was also assumed to open the oxazolone ring by a nucleophilic attack on the -C=O group leading to derivatives containing either N-(m-nitrobenzoyl)-D,L-asparagic acid or N-(m-nitrobenzoyl)-D,L-asparagine re-sidue as a support of 2-benzyl-benzimidazole.

By heating 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-carboxymethyl)-Δ^2-oxazolin-5-one (I) and 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolin-5-one (II) as a solution in anhydrous dioxane



I , II

III , IV

I, III R= -CONH2;
II , IV R= -COOH

Fig. 1. Derivatives of m-nitrobenzoyl-asparagic acid and m-nitrobenzoyl-asparagine

with 2-benzylbenzimi-dazole the compounds III, IV have been obtained in yield between 78.5 - 84%.

The reaction mechanism in this case might be assumed similar to that of the ring opening reaction of this oxazolone under the influence of compounds with basic properties (8-11).

The structure of the newly synthesized compounds has been elucidated by elemental analysis and IR spectral measurements. The dibazole reacts as a nucleo-philic reagent through the -NH group due to the unshared p-elec-trons of nitrogen.

In view of practical application the compounds obtained were tested for their toxicity as well as for the anti-inflammatory action and gastric tolerance in association with acetylsalicylic acid.

The two products represent molar associations of the acetylsalicylic acid with the benzimidazole derivatives (III, IV) with the following compositions :

Association A : acetylsalicylic acid + 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzylbenzi-midazole (III)

Association B : acetylsalicylic acid + 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparagyl]-2-benzylbenzimi-dazole (IV)

The acute toxicity was determined by a p.o. administration of the compounds as suspensions in CMC-Na 0.1% to groups of 3 mice (20-25 g) each, according to the classical laboratory methodology (2,4). Animals were followed and the mortality was evaluated after 7 days (Table 1).

TABLE 1

Testing of the compounds and their associations for their acute toxicity, p.o.

Nr.	Product	Parameters of acute toxicity (mg/kg p.o.)		
		DMT	DL_{50}	DL_{100}
1.	III	>3200		
2.	IV	>1600	~3200	
3.	Association A	>1600		
4.	Association B			~2000

DMT : maximum tolerated dose

The data in table 1 indicate that both the compound III and its association with acetylsalicylic acid (Association A) showed the most favorable toxicity parameters in comparison with the compound IV and the association B, respectively, therefore subsequent tests were made on the association A only.

The anti-inflammatory activity has been estimated by means of the experimental inflammatory test of the mouse paw according to the method of Winter and Levy (13). Groups of 7 white mice each, of both sexes and 25-30 g weight have been pretreated p.o. with either the drug association under study or the acetylsalicylic acid (suspensions in CMC-Na 0.1%), the standard group receiving the vehicle only. The acetylsalicylic acid dose given alone or in the Associatios A was of 600 mg/kg and this dose is also present in the Association A (1838,8 mg/kg) as a suspension in CMC-Na 0.1%, administrated volume being of 20 ml/kg. An hour later the initial volume of the posterior left paw of each mouse was measured by a pletismometric method modified for mouse in the pharmacodynamic laboratory in Iassy (4), 0.03ml of 2% carragaganan solution being then injected. After four hours the final volume of the paw was measured and the difference between the two values represented the experimental inflammatory oedema (ml). The average values of this parameter for each group have been calculated there after and compared to those of the standard group. The anti-inflammatory activity was expressed as % inhibition from standard (Table 2).

TABLE 2

Investigation of the antiinflammatory activity of some drug associations containing acetylsalicylic acid (Association A) on mice

Nr.	Product	Dose (mg/kg p.o.)	Experimental inflammatory oedema	Antiinflammatory activity (inhibition, %)	IAR[1)]
			Media ± DS		
1	Standards	-	0.134 ± 0.073	-	-
2	Acid acetylsalicylic	600.0	0.061 ± 0.065	*54.5	1.00
3	Association A	1838.8	0.033 ± 0.029	**75.4	1.38

$*P<0.05$; $**P<0.01$

[1)] IAR : index of relative activity towards the anti-inflammatory action of acetylsalicylic acid = 1.00

The obtained data indicate the drug association under study (Association A) to show a remarkable statistically significant anti-inflammatory activity.

By comparing the pharmacometric parameters (inhibition %, IAR : index of relative activity) it can be noticed that the activity of the Association A was increased with 38% compared to that of the acetylsalicylic acid alone (although the administrated dose was higher it contained the some amount of acetylsalicylic acid : 600mg/kg) which can be explained by the intensification of the anti-inflammatory effect by 2-benzylben-zimidazole. A prolonged action is noticed for the Association A which would suggest the increase of antiinflammatory action with the stepwise scission of the benzimidazole ring.

The gastric tolerance was made evident after sacrificing the animals previously injected with chloroform. The stomach was subsequently drawn from every mouse, sectioned along the great curvature, slightly washed with physiological serum and examined by means of a 10 fold magnifier. The length (mm) of every visible gastric lesion was measured and „wounding index” estimated by totalizing the lengths of all lesions in the fundic region (7).

The average value of each group was calculated and then statistically compared between groups (Table 3).

TABLE 3
Estimation of gastric tolerence of the Association A in comparison to acetylsalicylic acid (mouse)

Nr.	Product	Dose (mg/kg p.o.)	Wounding index(mm)	Inhibition, %
			Media ± DS	
1	Acid acetylsalicylic	600.0	7.906 ± 4.877	-
2	Association A	1838.8	5.350 ± 2.531*	32.4

*$P < 0.05$

The data in Table 3 indicate the group treated with the Association A to show a lower wounding index, with a significant statistical difference (-32.4% ; $p < 0.05$).

Although a diffuse ulceration of the gastric mucous membrane was noticed in animals treated with the Association A, the results suggest a better gastric tolerance than that of acetylsalicylic acid alone (equivalent doses). This can be explained by the fact that the Association A contains benzyl-benzimidazole with abviores adaptogene properties (6).

Adaptogens show the property of permitting the living organisms to counteract an adverse effect of a physical, chemical or biological agent promoting a non specific resistance, the organism becoming thus „adapted” to different requirements of this agent (6).

The methodology of studying these substances includes the experimental counteracting of the ulcerating action of aspirin (6). Hence, the fact that the drug association containing acetyl-salicylic acid and 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzyl-benzimidazole (Associ-ation A) gave favorable results especially as regards the improvement of the gastric tolerance of aspirin could be connected with the „antistress-adaptogene” activity of the associated compound.

EXPERIMENTAL

a) *2-(m-nitrophenyl)-4-(β-ami-domethyl)-Δ^2-oxazolin-5-ones (I)*

It was obtained starting from N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagine and acetic anhydride (1).

b) *2-(m-nitrophenyl)-4-(β-car-boxymethyl)-Δ^2-oxazolin-5-ones*

It was obtained starting from N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid and acetic anhydride (8).

c) *1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzyl-benzi-midazole (III)*

The reaction mixture consisting of 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolin-5-ones (0.1 mole) and 2-benzylben-zimidazole (0.1 mole) in anhydrous dioxane (75ml) was refluxed for 4 hours on a glycerine bath when a homogeneous solution resulted. The dioxane was then removed by distillation under low pressure and temperature of 45-55^{0}C till a volume of 8-10 ml. By adding anhydrous ethylic ether and petroleum ether (1 : 2) an oil product separated. It turned finally into a yellow fine powder by repeated washings with ethyl acetate and then with anhydrous ethylic ether. This product was recrystallized from newly distilled ethyl acetate and the resulting light-yellow product dried in a vacuum oven at 45-50°C for 8-10 hours.

Yield = 84% ; m.p. = 127-129^{0}C
Analyses : $C_{25}H_{21}N_5O_5$
C% H% N%
Calculated : 63.69 4.34 14.86
Found : 64.04 4.61 15.26

IR spectrum (KBr): 2992, 3303 cm^{-1} ($\nu_{N\text{-}H}$ amidic) ; 1668 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$ amidic) ; 1600cm^{-1} ($\nu_{C\text{-}N}$) ; 1460 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$) ; 1351, 1563 cm^{-1} (sym. and assym ν_{NO2}) ; 881 cm^{-1} (disubstituted benzene ring).

d) *1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparagyl]-2-benzyl-benzimi-dazole (IV)*

It was synthesized similarly to the compound III starting from 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-carboxymethyl)-Δ^2-oxazolin-5-ones (0.1 mole) and 2-benzylbenzimidazole (0.1 mole) in anhydrous dioxane (60 ml).

The obtained crude product was purified by solving in ethyl acetate followed by charcoal addition and precipitation with anhydrous petroleum ether. The pure product resulted as a colorless powder after filtration and drying under vacuum at 70°C. Yield = 78.5% ; m.p. = 203-205°C
Analyses : $C_{25}H_{20}N_4O_6$
C% H% N%
Calculated : 63.56 4.23 11.86
Found : 63.72 4.45 11.99

IR spectrum (KBr): 2992, 3245 cm^{-1} ($\nu_{N\text{-}H}$ amidic) ; 1642 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$ amidic) ; 1605cm^{-1} ($\nu_{C\text{-}N}$) ; 1300 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$) ; 1715 cm^{-1} (ν_{COOH}) ; 1351, 1563 cm^{-1} (sym. and assym ν_{NO2}) ; 880 cm^{-1} (disubstituted benzene ring).

CONCLUSIONS

By ring opening reactions of some) Δ^2-oxazolinon-5-ones (I,II) with 2-benzylbenzimidazole the following products which are not mentioned in literature were obtained : 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzyl-benzimidazole (III) and 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparagyl]-2-benzyl-benzimidazole (IV).

The active group (dibazole) of this compounds is represented by N-(m-nitrobenzoyl)-asparagic acid or by N-(m-nitrobenzoyl)-asparagine residue.

The structure of newly synthesized compounds was elucidated by means of elemental analysis data and IR spectral measurements.

The toxicity, anti-inflam-matory action and gastric tolerance of these compounds both as such and in association with acetylsalicylic acid were also investigated. The drug association of 1-[N-(m-nitrobenzoyl)-α-D,L-asparaginyl]-2-benzyl-benzimida-zole (III) with acetylsalicylic acid showed an anti-inflammatory action much higher (38%) than aspirin. This finding could be of practical interest, the association being suggested for subsequent investigation, as well as of a theoretical significance opening a new way of improving the gastric tolerance by means of the association with various vegetal products with antistress-adaptogene action.

REFERENCES

1. Băsu C., Şunel V., Şoldea C., Sîrbu D., Synthesis of the new derivatives of m-nitrobenzoyl-D,L-asparagic acid as potential fungicides, *An. Şt. Univ. Al.I. Cuza Iasi*, s.Ic, 1998, 6, 52.
2. Domer E.R., *Animal experiments in pharmacological analysis*, Charles Thomas Pub., USA, 1971, 56.
3. Mead M., *Inhibitori COX-2 specifici*, Medical Update, 1999, 3, 87.
4. Pavelescu M., Hriscu A., *Lucrări practice de farmacodinamie*, Litografia IMF Iasi, 1983.
5. Pitea N., Ghiran D., Mureşan A., *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
6. Rege N., Thortie U.M., Dahornukar S.A., *Screening methods in pharmacological analysis*, Phytother. Res., 1999, 13, 275.
7. Sun X.B., Matsumato T., Yamada H., *Screening methods in pharmacology*, Planta Med., 1992, 58, 446.

8. Şunel V., Băsu C., Ciugureanu R., Syntheses of new antimetabolites with α-aminoacids support, *An. Şt. Univ. Al.I. Cuza Iasi*, s.Ic, 1999, 7, 335.
9. Şunel V., Băsu C., Şoldea C., Sîrbu D., New di-(β-chloroethyl)-amides with potential antitumoural activity derived from m-nitro and m-aminobenzoyl-D,L-asparagic acid, *An. Şt. Univ. Al.I. Cuza Iasi*, s.Ic, 1998, 6, 35.
10. Şunel V., Ciugureanu R., Budeanu C.H., Sinteze de substanţe anticanceroase, *Rev. de Chimie, Bucureşti*, 1988, 7, 577.
11. Şunel V., Ciugureanu R., Ungureanu M., Derivatives of asparagic acid with hypotensive action, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iasi*, 1996, 100, 163.
12. Vone J.R., Botting R.M., Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action, *Inflamm. Res.*, 1998, 47, 78.
13. Winter C.A., Levy M., *Notions techniques de pharmacologie generale*, Ed. Masson, Paris, 1972, 28, 117.

NOUTATE

ROLUL INFLAMAŢIEI ŞI METALOPROTEINELOR ÎN RUPEREA PLĂCII ATEROSCLEROTICE

Placa aterosclerotică vulnerabilă este responsabilă de evenimente coronariene acute şi conţine o densitate crescută de macrofage activate şi limfocite T. Celulele inflamatorii produc substanţe care pot reduce rezistenţa capsulei fibroase şi favorizează ruptura plăcii. Stabilitatea şi rezistenţa capsulei fibroase rezultă dintr-un proces dinamic în care central se află producţia de colagen de către celulele musculare vasculare netede şi degradarea acesteia de către proteaze specifice. Inflamaţia reduce sinteza colagenului, probabil în principal prin producţia de interferon gamma de către limfocitele din placă şi creşte degradarea matricei plăcii prin proteazele ce rezultă din activarea macrofagelor. Producţia de specii de superoxid de către celulele prezente în peretele vascular poate de asemenea să conducă la reducerea sintezei de colagen. Ţesutul de colagen din placă este degradat prin acţiunea numeroaselor proteaze produse de celulele prezente în placa ateromatoasă, incluzând celulele musculare netede, bazofilele şi macrofagele. Din aceste proteaze cele mai studiate sunt metaloproteinele (MMP). Acestea constituie o mare familie de proteaze cu afinitate variabilă pentru componentele variate ale capsulei fibroase a leziunilor aterosclerotice. Colagenaza interstiţială (MMP1), stromelizina (MMP3) şi gelatinaza B (MMP9) pot iniţia şi accelera degradarea colagenului. Macrofagele reprezintă o sursă majoră de MMP în ţesutul ateromatos, iar creşterea MMP se corelează cu angina instabilă (sindroame coronariene acute). Expresia MMP este modulată de prezenţa lipidelor din aterom. În modele experimantale (şoareci) la care s-a indus ateroscleroza prin dietă bogată în colesterol, activitatea MMP a fost găsită a fi semnificativ mai crescută la animalele care continuau să aibă dietă aterogenă comparativ cu cele care s-au întors la dietă normală. În alte studii (tot la şoareci) MMP9 a fost găsită a fi cresută printre macrofagele care conţin lipide (celule grăsoase). Tratamentul cu N- acetil-cisteină, un scavenger al radicalilor superoxid, a redus precursori MMM9, cât şi forma activă a enzimei MMP9. Se sugerează că terapia cu antioxidanţi poate reduce formarea ateromului şi poate proteja reperea plăcii aterosclerotice prin reducerea expresiei MMP. Astfel terapia de reducere a grăsimilor poate preveni apariţia evenimentelor coronariene serioase şi îmbunătăţi supravieţuirea. Kaski J.C., Atheromatous plaque disruption: the role of inflammation and metalloproteinases, *The European Cardiologist*, 1999, 16, 12.

Florin Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

ARTICOLE ORIGINALE

EVALUAREA NECESITĂŢII EXAMINĂRII TRACTULUI DIGESTIV LA PACIENŢII CU ANEMIE FERIPRIVĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, Carol Stanciu
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie,
Spitalul Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi

THE EXAMINATION OF THE DIGESTIVE TRACT IN IRON-DEFICIENCY ANEMIA PATIENTS (Abstract): According to literature the gastroenterologic consultations for iron-deficiency anemia are quite frequent. The aim was the evaluation of the part played by gastrointestinal examinations for the diagnosis of iron-deficiency anemia. There were 115 patients admitted in the Medical Clinic between 1998-1999, with iron-deficiency anemia in the absence of macroscopic bleeding who carried out upper or lower endoscopy. A digestive lesion which account for iron deficiency anemia was identified in 35% of the cases. In the upper digestive tract there were 60%, in decreasing order of frequency: peptic ulcer, gastric cancer, erosive gastritis, angiodisplasia. In the lower digestive tract were 35% of the cases (colo-rectal cancer, polyps, angiodisplasia and hemorrhoids). In 5% of the cases there were found synchronic digestive tract lesions. So the digestive tract examination is worth doing because it establishes the diagnosis in 35% of the cases with few symptoms. The digestive tract lesions are more frequent in the upper tract, but they are more severe in the lower digestive tract. The possibility of synchronic lesions proves the necessity of carrying out the complete examination of the whole digestive tract. **Key words:** IRON-DEFICIENCY ANEMIA, ENDOSCOPY, COLONOSCOPY

INTRODUCERE

Cu o prevalenţă de 8% în populaţia generală, anemia feriprivă ocupă primul loc în cadrul anemiilor, fiind o cauză frecventă de consultaţie în gastroenterologie.

Mecanismele carenţei de fier la nivel digestiv sunt multiple şi au la bază, în principal, creşterea pierderilor, tulburări de nutriţie şi malabsorbţie.

Principalele cauze digestive responsabile de carenţa de fier sunt (1):

- esofagiene: esofagită hemoragică, ulcer Barrett, cancer esofagian, hernii hiatale ulcerate intraherniar, varice esofagiene;
- gastrice: gastrită erozivă (asociată de obicei cu consum de antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) sau alcool), ulcer gastric şi duodenal, cancer gastric, ectazii vasculare antrale, ulcer anastomotic, gastropatie hipertensivă, polipi gastrici ulceraţi;
- intestin subţire: angiodisplazii, boli inflamatorii cronice intestinale, ulceraţii secundare consumului de AINS sau clorură de potasiu, enterită postiradiere, tumori benigne şi maligne, diverticul Meckel;
- intestin gros: cancer colo-rectal, angiodisplazie, boli inflamatorii intestinale, polipi colonici ulceraţi (> 15-20 mm), colită de iradiere, diverticuloză complicată, boală hemoroidală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă îşi propune să evalueze rolul explorării tractului digestiv în încercarea de precizare diagnostică a etiologiei anemiei feriprive, în absenţa sângerărilor digestive macroscopice (au fost excluse cazurile cu hematemeză, melenă, rectoragie, hematochezie).

Au fost studiaţi 115 pacienţi internaţi în Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie în perioada 1.I.1998 - 31.XII.1999, diagnosticaţi biochimic (hemoglobină, hematocrit, globule roşii, indici eritrocitari, sideremie) cu anemie feriprivă de cauză neprecizată, la care explorarea tractului digestiv (endoscopie digestivă superioară, rectoscopie, colonoscopie, clismă baritată) a încercat să identifice cauza anemiei.

REZULTATE

Din cei 115 pacienţi, 72 au fost de sex feminin şi 43 masculin; vârsta medie a fost de 58 ani (cu limite cuprinse între 19 şi 83 ani).

O leziune digestivă care să explice prezenţa anemiei a fost identificată în 35% din cazuri. Leziunile au fost superioare în 60% din cazuri, în ordinea frecvenţei situându-se: ulcerul gastro-duodenal, gastrita erozivă, cancerul gastric, angiodisplazia şi inferioare în 35% din cazuri: cancer colo-rectal, polipi colorectali, angiodisplazie, hemoroizi. În 5% din cazuri s-au găsit leziuni sincrone superioare şi inferioare.

Din cele 73 de femei, 36 erau în perioada perimenopauză, cu tulburări ale ciclului menstrual. Dintre acestea la 5 (14%) s-au găsit leziuni digestive, din care 2 cazuri de cancer colonic.

DISCUŢII

După încadrarea unei anemii ca fiind feriprivă şi excluderea cauzelor extradigestive se pune problema cu ce investigaţie începem: endoscopie sau colonoscopie? Dacă leziunile tractului digestiv superior sunt mai frecvente (60% în studiul nostru), cele inferioare sunt mai grave, pe primul loc situându-se cancerul de colon, în special cu localizare dreaptă. Existenţa unor semne clinice sugestive pentru o patologie eso-gastro-duodenală sau colică poate orienta examenul iniţial, dar capacitatea de predicţie etiologică este variabilă şi insuficientă pentru limitarea explorării la zona respectivă. Descoperirea unei leziuni superioare (ulcer, gastrită) nu exclude un cancer colonic, studiile din literatură arătând prezenţa leziunilor sincrone până la 30% (2) (în studiul nostru 5%).

La femeile în perioada perimenopauză explorarea ginecologică este fundamentală, dar nu suficientă (în studiul nostru 2 cazuri de cancer colonic; în literatura până la 19% leziuni digestive la femeile perimenopauză). Factori predictivi pentru prezenţa unei leziuni digestive sunt: hemoragii oculte pozitive, hemoglobina < 10%, simptome clinice abdominale.

Practic, explorarea unei anemii feriprive trebuie individualizată în funcţie de vârstă şi sex (3):

- bărbat, < 50 ani - strategia este dată de simptome; cel mai frecvent se identifică o cauză digestivă superioară, eventual precipitată de consum de AINS sau alcool. Dacă EDS este normală, explorarea se continuă cu colonoscopie completă. Dacă există factori de risc (ex. antecedente familiale de cancer de colon), atunci colonoscopia se impune de la început;
- femeie, < 50 ani - chiar în cazul existenţei unei afecţiuni genitale, mai ales dacă Hb este mai mică de 10 g% se impune EDS şi colonoscopie;
- peste 50 de ani, 3 afecţiuni sunt frecvent întâlnite: cancerul colic, angiodisplazia şi leziunile iatrogene (AINS); se efectuează EDS şi colonoscopie.

O altă problemă subevaluată la noi este prelevarea sistematică a biopsiilor fundice, antrale, duodenale. Se recomandă prelevarea biopsiilor antrale şi fundice (gastrita cu hipoclorhidrie ce interferă absorbţia fierului), ca şi a celor duodenale pentru diagnosticul bolii celiace (în literatură 5% din anemiile feriprive de cauză necunoscută (3); de remarcat subevaluarea leziunii - în studiul nostru nefiind diagnosticat nici un caz în 2 ani).

Cum procedăm în caz de EDS + biopsie şi colonoscopie normale? În acest caz se procedează diferenţiat în funcţie de vârstă: peste 60 de ani se instituie terapie marţială; în caz de persistenţă a anemiei sau vârste sub 60 de ani se recomandă explorarea intestinului subţire: tranzit baritat, computer tomografie, enteroclismă, enteroscopie, enteroscanner (4).

CONCLUZII

- explorarea digestivă stabileşte etiologia unei anemii feriprive de cauză neprecizată la peste 1/3 din pacienţi;
- leziunile înalte sunt mai frecvente dar cele inferioare au gravitate mai mare;
- în 5% din cazuri există leziuni sincrone ceea ce impune explorarea completă a tractului digestiv, în special la cei cu vârste peste 50 ani;
- sângerările genitale perimenopauză la femei nu exclud o leziune a tractului digestiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Stanciu C., *Gastroenterologie practică*, vol. 1, 1979, ed. Junimea.
2. Audigier J.C., *Les anemies ferriprives de l'adulte*, Post U FMC-HCE, Nantes, 1999, pp. 69-74.
3. Lee G.R., Foerster J., Luckens J., Paraskevas F., *Winstrobe's clinical hematology 10th ed. Baltimore : Williams and Wilkins*, 1999.
4. Landi B., Tkoub M. et al, Diagnostic yield of push type enteroscopy in relation to indication, *Gut*, 1998, 42, 421-425.

NOUTATE

METODE RECENTE DE DIAGNOSTIC IN BOALA CELIACĂ

Boala celiacă este o afecţiune gluten-sensibilă cu evoluţie îndelungată, caracterizată prin malabsorbţie, atrofie vilozitară, hiperplazia criptelor mucoasei intestinale. Totuşi, boala este subdiagnosticată, iar formele clasice constituie doar genul de *aisberg celiac*. Probleme de diagnostic se pun mai ales când pacienţii au o simptomatologie discretă, iar biopsia de mucoasă intestinală indică modificări minime. În screeningul bolii celiace s-a impus un nou test: transglutaminaza antitisulară, care are o sensibilitate şi o specificitate de 95%. Studiile genetice şi imunohistochimice au adus noi completări. Astfel boala celiacă este puternic asociată cu HLA DQ2 codat de alelele: DQA1*0501 si DQB1*02 sau DQ8 (alelele DQA1*03, DQB1*0302). Boala este rară la la cei care nu prezintă aceste alele, circumstanţă utilă pentru diagnostic. Determinarea creşterii limfocitelor T intraepiteliale în intestinul subţire şi în special a receptorilor γ/δ a limfocitelor T este utilă chiar dacă nu este patognomonică pentru boala celiacă. Combinând noile simptome cu imunitate umorală, datele de genetică şi coloraţiile imunohistochimice, se poate evalua mai eficient un diagnostic de boală celiacă în cazurile cu semne clinice şi biopsie intestinală îndoielnice. (Collin P, *New Diagnostic Findings in Coeliac Disease,* Ann Med, 1999, 31(6): 399-405)

Doina Mihăilă

NOUTĂŢI

INJECTAREA ENDOSCOPICĂ DE TOXINĂ BOTULINICĂ ÎN PAPILA ACCESORIE ÎN TRATAMENTUL PANCREATITEI RECURENTE IDIOPATICE LA PACIENŢII CU PANCREAS DIVISUM (PD)

La unii pacienţi cu pancreas divisum obstrucţia evacuării sucului pancreatic în duoden este cauza prezumtivă a pancreatitei acute recurente (PAR). Totuşi identificarea pacienţilor care ar putea beneficia de tratament endoscopic (sfincterotomia papilei accesorii sau plasare de stiut) este dificilă. În acest studiu 5 pacienţi cu PAR şi PD au fost trataţi prin injectarea endoscopică a 50 unităţi de toxină botulinică în papila accesorie. Răspunsul a fost favorabil la 4 din 5 pacienţi, fără efecte adverse şi cu remisiuni cuprinse între 7 şi 10 luni. Un pacient nu a răspuns nici la administrarea de toxină botulinică nici la sfincterotomie şi plasare de steiut. În concluzie injectarea endoscopică de toxină botulinică este un procedeu sigur, uşor de efectuat, cu rezultate favorabile pe termen scurt. Răspunsul la injectarea de toxină botulinică ar putea identifica pacienţii cu PAR şi PD care pot beneficia de alte forme de tratament endoscopic (T. Wehrmam, T. Schmitt, H. Seifert, Endoscopic botulinum toxin injection into the minor papilla for treatment of idiopathic recursent pancreatitis in patients with pancreas divisum, Gastrointest. Endosc. 50: 545-548 (1999).

Cătălina Mihai

TRATAMENTUL SÂNGERĂRILOR CRONICE DE LA NIVELUL ECTAZIILOR VASCULARE ANTRALE GASTRICE (evag) CU ESTRO-PROGESTATIVE LA PACIENŢII CU CIROZĂ HEPATICĂ

EVAG reprezintă o cauză rară de sângerare cronică la pacienţii cu ciroză hepatică. Tratamentul acestora prin metode chirurgicale sau nonchirurgicale de scădere a presiunii portale, β-blocanţi, tratamentul endoscopic are rezultate descurajante. În acest studiu autorii evaluează eficacitatea terapiei cu estro-progestative în EVAG, pornind de la efectul benefic dovedit al acestui tratament în controlul hemoragiei gastrointestinale cronice din malformaţiile vasculare (boala Rendu-Osler, angiodisplazii). În studiu au fost incluşi 6 pacienti cu ciroză hepatică şi sângerare cronică prin EVAG care au primit 30 μg ethynil estradiol/zi şi noretisterone 1,5 mg/zi pe o perioadă cuprinsă între 3 şi 12 luni. Rezultate favorabile s-au obţinut la 5 din cei 6 pacienţi ceea ce arată eficacitatea tratamentului estro-progestativ în sângerarea cronică legată de EVAG la pacienţii cu ciroză hepatică. (A. Tran, J.P. Villeneuve, M. Bilodeau et al, Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study, Am.J. Gastroenterol. 94:2909-2911 (1999).

Cătălina Mihai

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

PROFILUL CLINIC AL PACIENŢILOR CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ DE CAUZĂ ISCHEMICĂ

Magda Mitu*, F. Mitu, G.I. Pandele****
*Spitalul Clinic de Recuperare, Clinica a VI-a Medicală
**Universitatea de Medicină „Gr.T. Popa" Iaşi,
Facultatea de medicină, Clinica a VI-a Medicală

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE (Abstract): A major cause of heart failure is coronary heart disease with an increasing prevalence and progression to heart failure. **The objective** of the study is the analysis of the clinical peculiarities, coronary risk factors and some resting hemodinamic parameters at patients with ischemic heart failure. **Methods**. There have been studied 189 patients with ischemic heart disease. The ejection fraction (EF) assessed by echocardiographyc examination was used to divide them into three groups: group A of 106 with EF above 50%, group B of 55 with EF between 40-49% and group C of 28 with EF below 40%. **Results**. The mean age increased from group A (58±13 years) to group C (64±11 years, p=0,05). Ischemic cardiomyiopathy was higher at group C (32% vs 13% at group A and 24% at group B, p=0,01) and old myocardial infarction was more frequent at group A (44% vs 45% at group B and 36% at group C, p=0,009). Group C revealed a greater incidence of dyspnea (100%) and a greater resting heart rate (83 ± 12/min, p=0,03). The radiologic cardiomegaly was present at group C and at 42% at group A (p=0,001). The echocardiographyc findings show a greater prevalence of kinetic abnormalities and distolic dysfunction at group C (p=0,002 respectively 0,009). **Conclusion**. Patients with myocardial dysfunction are older, with a lower prevalence of myocardial infarction in contrast with a higher prevalence of cardiomyopaty. Dyspnea is the dominant symptom and the resting heart rate is higher. Sistolic dysfunction is present at all patients and diastolic dysfunction at the majority. There were not differences concerning the prevalence of the coronary risk factors. **Key words**: HEART FAILURE, ISCHEMIC HEART FAILURE, CLINICAL FEATURES

După cum demonstrează studiile epidemiologice actuale, cardiopatia ischemică este cauza principală a insuficienţei cardiace (2,4). Dintre bolile coronariene care evoluează spre decompensare cardiacă, infarctul miocardic este pe primul loc, iar fenomenele de remodelare cardiacă ce conduc la insuficienţa cardiacă sunt cel mai bine studiate în această afecţiune. Totuşi, înafara infarctului, celelalte forme de cardiopatie ischemică au evoluţie similară, acestea fiind angina pectorală, cardiopatia silenţioasă cu evoluţie spre dilatare cardiacă - aşa-numita cardiomiopatie ischemică (5), precum şi ischemia miocardică din cardiopatia hipertensivă, care în final conduce spre insuficienţă cardiacă (1). Fiecare din aceste forme are unele particularităţi în ce priveşte mecanismele fiziopatologice de evoluţie, aspectele clinice, modificările electrocardiografice, ecografice, altfel spus profilul său clinic şi funcţional.

În acest sens, lucrarea de faţă îşi propune să studieze o serie de aspecte clinice şi funcţionale ale acestor bolnavi.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

- Studiul profilului clinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ischemică, ce cuprinde aspecte privitoare la vârstă, sex, boala coronariană premergătoare, simptomatologia clinică.
- Analiza factorilor de risc cardio-vascular.

- Aprecierea unor parametri hemodinamici de repaus.
- Profilul lipidic al bolnavilor.
- Aspecte electrocardiografice şi modificări radiologice.
- Studiul ecocardiografic, de mare importanţă dat fiind faptul că ecocardiografia reprezintă examenul cel mai utilizat în diagnosticul disfuncţiei cardiace şi aprecierea severităţii sale. De altfel, acest examen a servit la departajarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost cuprinşi în studiu pacienţii cu insuficienţă cardiacă internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi. Au fost excluşi bolnavii care erau cunoscuţi sau recent diagnosticaţi cu valvulopatii mitrale sau aortice cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă, cu valvuloplastii, cei cu cord pulmonar cronic. Au fost admişi pacienţi cu diferite forme de cardiopatie ischemică cronică: infarct miocardic cronic, angină pectorală stabilă, fibrilaţie atrială cronică de cauză ischemică, cardiomiopatie ischemică, bolnavi cu angioplastie percutană transluminală (cu sau fără stent), cu by-pass aorto-coronarian; au mai fost admişi pacienţi cu hipertensiune arterială complicată cu cardiopatie hipertensivă şi ischemică şi cu evoluţie spre disfuncţie cardiacă sistolică şi/sau diastolică sau cu fenomene clinice de insuficienţă cardiacă. Astfel, au fost incluşi 189 pacienţi, din care 126 bărbaţi (66,7%) şi 63 femei (33,3%).

Fişa de urmărire a pacienţilor a cuprins o serie de date: diagnosticul (sau diagnosticele) bolii cardiace şi complicaţiilor ei; factorii clasici de risc cardio-vascular; examenul clinic; explorarea profilului lipidic şi glucidic; evaluarea radiologică a cardiomegaliei şi stazei pulmonare; evaluarea; examenul ecocardiografic penrtu aprecierea funcţiei sistolice, a tulburărilor regionale sau difuze de contractilitate, evaluarea funcţiei diastolice, ceea ce a permis separarea categoriilor cu disfuncţie sistolică şi/sau diastolică şi evaluarea severităţii lor. După cum s-a menţionat anterior, examenul ecocardiografic a servit drept criteriu de diferenţiere a pacienţilor în trei grupe, în funcţie de fracţia de ejecţie: grupul A, cu funcţie sistolică prezervată şi FE peste 50% (n=106 pacienţi), grupul B, cu disfuncţie sistolică uşoară şi FE între 40-49% (n=55 pacienţi) şi grupul C, cu disfuncţie sistolică semnificativ alterată şi FE sub 40% (n=28 pacienţi).

Baza de date a fost alcătuită în program FoxPro, iar analiza statistică în EPI/INFO v.6. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei dintre două frecvenţe a fost folosit testul chi pătrat; dacă o variabilă avea valori numerice sub 10 s-a aplicat corecţia Yates. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei între două valori medii a fost utilizat testul „t" Student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul de studiu a fost format din 189 pacienţi, 126 bărbaţi (66,7%) şi 63 femei (33,3%), majoritatea din mediu urban (118p - 62,4%). Cei mai mulţi au prezentat un infarct miocardic (103p - 54%), urmat de angina pectorală (37p - 19,5%), cardiomiopatia ischemică (36p - 19%), cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică (31p - 16,4%). Fibrilaţia atrială cronică a fost prezentă la 35p (18,5%); 20 pacienţi (10,6%) au prezentat fenomene de insuficienţă cardiacă congestivă. Bolnavii cu istoric de PTCA au fost de 15 (7,9%), din care cei mai mulţi (12) au infarct miocardic; 5 din cei 15 cu PTCA sunt purtători de stent. Un număr relativ mic de bolnavi (5) sunt în evidenţă cu by-pass aorto-coronarian (Tabelul 1).

Vârsta pacienţilor a variat între 30 şi 84 ani, cu o medie de 59,9 ± 12,6 ani şi preponderenţa grupelor între 40-79 ani (Fig. 1). Analiza separată a mediei de vârstă la cele trei grupe de studiu relevă o creştere progresivă a ei de la grupul A (58 ± 13 ani) la grupul B (61 ± 12 ani) şi la grupul cu disfuncţie sistolică severă (64 ± 11 ani, p = 0,05). Pacienţii cu fenomene de insuficienţă cardiacă sunt deci mai vârstnici.

TABEL 1

Afecţiunile cardiace principale ale bolnavilor din lotul de studiu.

Boala	Nr. pacienţi	%	Boala	Nr. pacienţi	%
Infarct miocardic (total)*	103	54	Fibrilaţie atrială cronică	35	18,5
Infarct anterior	47	25	CM hipertensivă şi ischemică	31	16,4
Infarct inferior	44	23	Insuficienţă cardiacă congestivă	20	10,6
Infarct nonQ	9	4,7	CM hipertensivă	3	1,5
Angină pectorală	37	19,5	PTCA	15	7,9
Cardiomiopatie ischemică	36	19	By-pass aorto-coronarian	5	2,6

*3 bolnavi au avut infarct cu dublă localizare (inferior şi anterior).

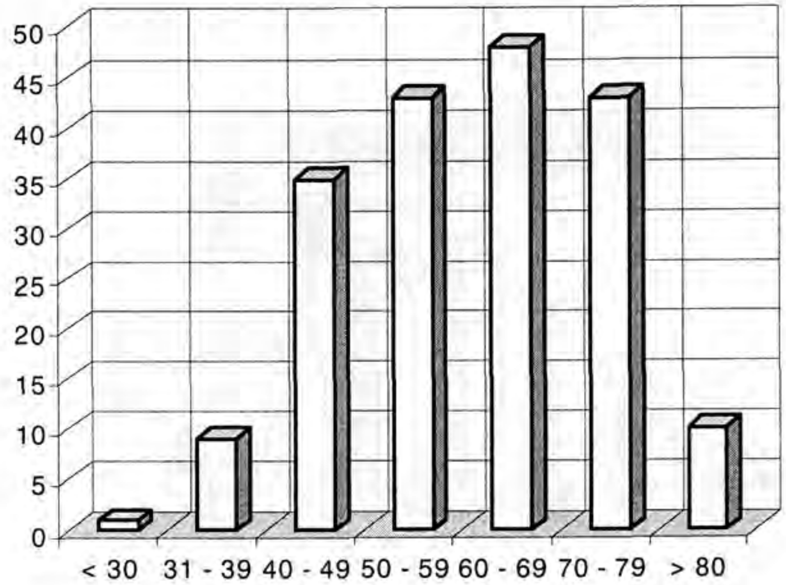


Fig. 1. Repartiţia pe decade de vârstă a lotului studiat.

Prevalenţa infarctului miocardic este semnificativ mai mare la decadele de vârstă mai tinere (40-69 ani), spre deosebire de celelalte etiologii care domină la vârste mai înaintate (peste 60 ani) (Fig. 2).

Sexul masculin a fost preponderent la întregul lot (126/189p, 66,7%). Cele trei grupe de studiu prezintă aceeaşi distribuţie pe sexe, remarcându-se o uşoară creştere a proporţiei bărbaţilor de la grupul A (66B - 62%) la grupul B (38B - 69%) şi la grupul C (22B - 78%).

Factorii de risc cardio-vascular analizaţi au fost cei clasici. Se remarcă o prevalenţă de peste 50% a hipertensiunii arteriale, eredităţii cardio-vasculare şi dislipidemiei la toate grupele, fără diferenţe semnificative. Se constată totuşi o tendinţă de creştere a proporţiei hipertensiunii arteriale şi obezităţii la grupul C, deşi nesemnificativă statistic. Luând în considerare faptul că cei doi factori de risc sunt mai frecvenţi odată cu înaintarea în vârstă, această pondere ceva mai ridicată ar putea fi explicată prin media de vârstă mai mare a grupului C (Tabelul 2).

Fumatul reprezintă unul din factorii de risc corectabili. Anamneza pacienţilor a relevat un aspect interesant şi anume că renunţarea la fumat a fost evidentă la acei bolnavi care au trecut printr-un episod de infarct miocardic acut, în contrast cu ceilalţi. Din 78 pacienţi fumători care au suferit un infarct acut, 61 au renunţat la fumat (78%, p = 0,00002).

Antecedentele coronariene arată ponderea crescută a infarctului miocardic, peste 50%, la toate cele trei grupe studiate (Fig. 3). Angina pectorală a fost prezentă la un sfert din pacienţii grupului A, pentru ca proporţia sa să scadă la grupele B şi C. Cardiomiopatia ischemică, cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică şi fibrilaţia atrială cronică au predominat la grupul C comparativ cu celelalte grupe. Intervenţiile de revascularizare, anume angioplastia percutană transluminală şi by-pass aorto-coronarian au interesat un număr relativ mic de pacienţi.

Simptomatologia este dominată de dispnee şi durere anginoasă. Dispneea, cuantificată după clasa funcţională NYHA, a fost prezentă la toţi pacienţii grupului C şi în proporţie destul de mare la celelalte grupe (88% la grupul A şi 85% la grupul B) (Tabelul 3).

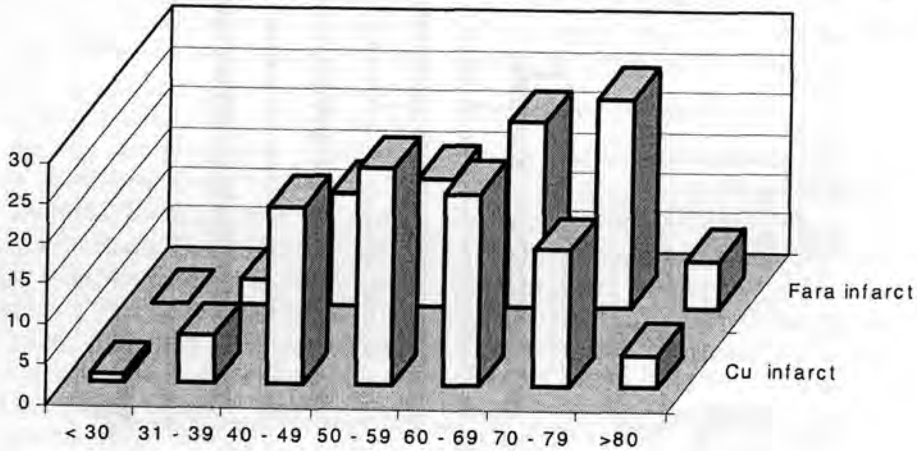


Fig. 2. Prevalenţa infarctului miocardic pe decade de vârstă.

TABELUL 2

Factorii de risc cardio-vascular la cele trei grupe

Factorii de risc	Grup A	Grup B	Grup C	P
HTA	72 (68%)	31 (56%)	22 (79%)	NS
Ereditate c-v	65 (61%)	32 (58%)	15 (54%)	NS
Fumat	11 (20%)	6 (11%)	6 (21%)	NS
Dislipidemie	61 (58%)	34 (62%)	17 (61%)	NS
Diabet zaharat	19 (18%)	17 (31%)	5 (18%)	NS
Obezitate	49 (46%)	19 (35%)	18 (64%)	NS
Stres	66 (62%)	36 (65%)	13 (46%)	NS
Alcoolism	13 (12%)	7 (13%)	6 (21%)	NS

Durerea anginoasă este relatată, la momentul intrenării, de majoritatea pacienţilor, mai ales cei din grupul A, deşi diferenţa nu este mare (Tabelul 3). O proporţie crescută, de peste trei sferturi din bolnavi, indiferent de grupă, acuză palpitaţii ; mai puţini au vertij.

Ascultaţia cardiacă este normală la jumătate din bolnavi şi chiar pacienţi cu disfuncţie cardiacă severă nu obiectivează ascultaţie patologică. Cele mai frecvente modificări au fost : fibrilaţia atrială, suflul sistolic mitral, suflul sistolic aortic, aritmia extrasistolică, galopul ventricular şi atrial.

Fenomenele de decompensare cardiacă în sensul prezenţei congestiei pulmonare şi/sau periferice au fost prezente la puţini pacienţi, în proporţie mai mare la grupul C (18%, p=0,04).

Dată fiind natura aterosclerotică a bolii, la toţi pacienţii s-au căutat alte asocieri morbide de cauză aterosclerotică. Prezenţa lor a fost relevată la o serie de bolnavi, fără diferenţe între grupe.

În cadrul bilanţului clinic au fost măsurate tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă de repaus. Valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) şi diastolice au fost apropiate la

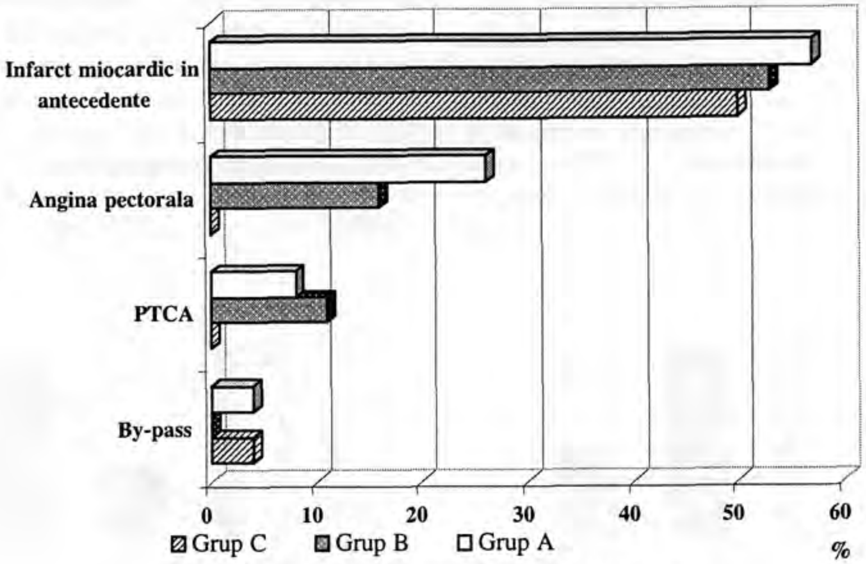


Fig. 3. Antecedente coronariene la cele trei grupe.

TABELUL 3

Modificări clinice la grupele studiate

Modificări clinice	Grup A	Grup B	Grup C	P
Dispnee	93 (88%)	47 (85%)	28 (100%)	0,03
Angor	76 (72%)	36 (65%)	18 (64%)	NS
Palpitaţii	76 (72%)	38 (69%)	25 (89%)	NS
Vertij	26 (25%)	13 (24%)	8 (29%)	NS
Modificări ale cordului la ascultaţie	50 (47%)	31 (56%)	14 (50%)	NS
Insuficienţă cardiacă congestivă	9 (8%)	6 (11%)	5 (18%)	0,04
Boli aterosclerotice asociate	12 (11%)	9 (16%)	4 (14%)	NS

toate grupele (Fig. 4). Frecvenţa cardiacă de repaus a prezentat o creştere progresivă şi semnificativă, de la grupul A la grupul C, de la valori medii de 78 ± 17 bătăi/min (grup A) la 83 ± 22 bătăi/min (grup C), p= 0,03. Prezenţa unei frecvenţe cardiace de repaus mai mare la bolnavii cu disfuncţie sistolică este o măsură indirectă de apreciere a gradului de activare a sistemelor neuroumorale, mai ales a sistemului adrenergic, în lipsa posibilităţii de determinare directă a catecolaminelor plasmatice. Cu cât insuficienţa cardiacă este mai severă, cu atât nivelul catecolaminelor este mai crescut, determinând o mărire a frecvenţei cardiace.

Dintre determinările biochimice, accentul a fost pus pe explorarea metabolismului lipidic. Valorile colesterolului oscilează peste 200 mg% şi au o discretă tendinţă de scădere la grupul C comparativ cu grupul A, dar nesemnificativă (Fig. 5). HDL colesterolul se menţine în limite apropiate la cele trei grupe, cu o medie care-l situează la nivele protectoare (43-47 mg%). IA variază în jurul limitei admise, puţin peste 5 la grupul A şi sub această valoare la grupele B şi C, fără diferenţe semnificative (Fig. 5).

Examenul radiologic nu reprezintă, în contextul investigaţiilor actuale, o explorare fiabilă în diagnosticul insuficienţei cardiace, dat fiind că modificările radiologice apar destul de tardiv în evoluţia bolii. Totuşi, el oferă unele informaţii privitoare la prezenţa şi severitatea cardiomegaliei şi la existenţa stazei pulmonare. La grupele de studiu s-au determinat indicele cardio-toracic (ICT), prezenţa cardiomegaliei şi a stazei pulmonare. Rezultatele au indicat o creştere semnificativă a ICT la gupul C faţă de grupele A şi B (p=0,04), cardiomegalia fiind prezentă la 79% din pacienţii grupului C comparativ cu 60% în grupul B şi 42% în grupul A (p = 0,001). Staza pulmonară nu a fost frecventă la cele trei grupe şi nu a fost legată de severitatea disfuncţiei cardiace (Tabelul 4).

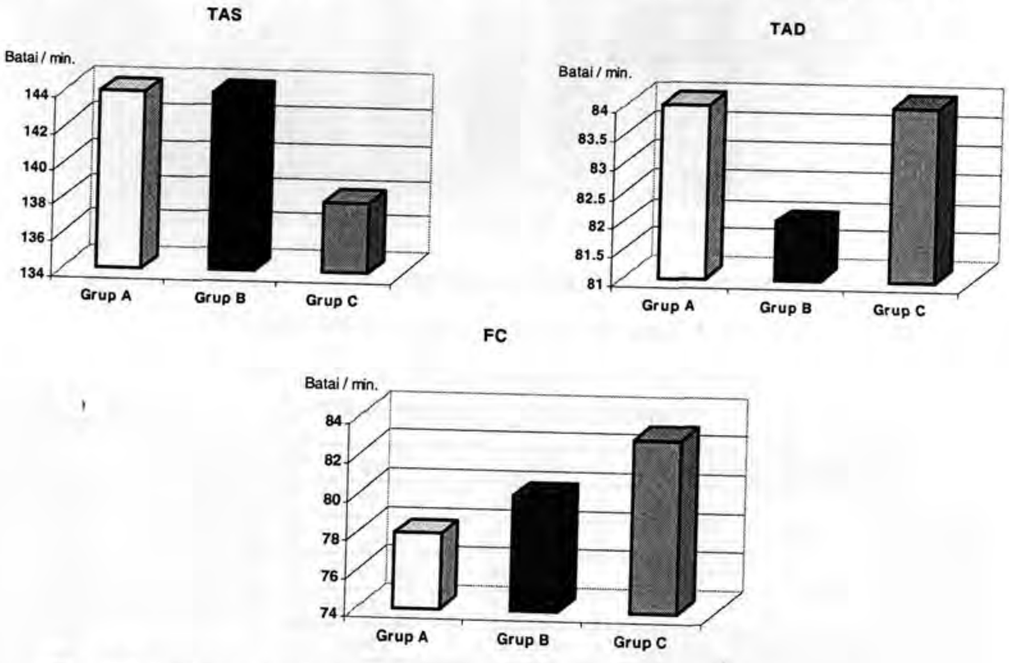


Fig. 4. Tensiunea arterială sistolică (TAS), diastolică (TAD) şi frecvenţa cardiacă (FC) la grupele studiate.

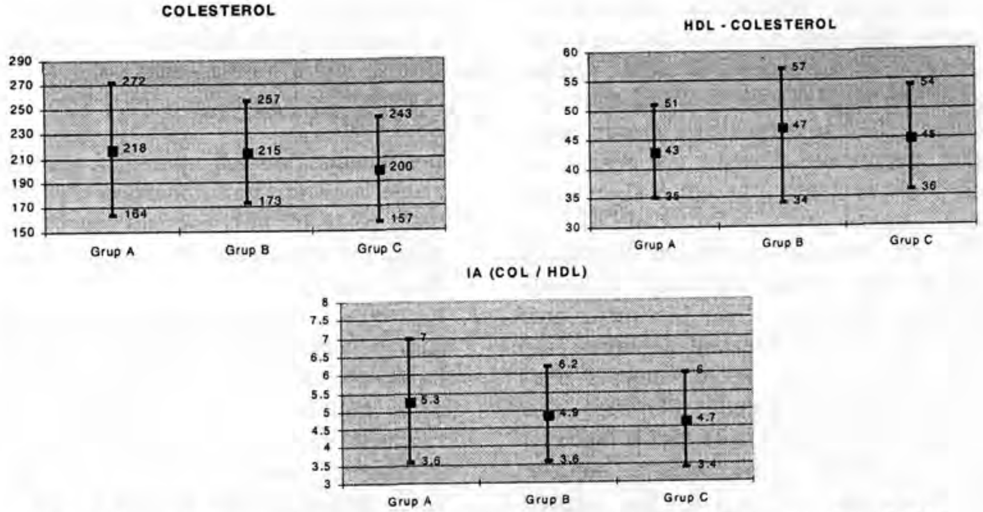


Fig. 5. Valorile colesterolului seric, HDL-colesterolului şi indicelui de ateroscleroză (IA) la grupele studiate.

TABELUL 4

Modificările radiologice, electrocardiografice şi ecografice la grupele studiate

Parametru	**Grup A**	**Grup B**	**Grup C**	**P**
Indice cardio-toracic (m ± DS)	0,55 ± 0,09	0,56 ± 0,1	0,58 ± 0,03	0,04
Cardiomegalie (nr, %)	45 (42%)	33 (60%)	22 (79%)	0,001
Stază pulmonară (nr, %)	8 (8%)	10 (18%)	4 (14%)	NS
Ischemie (nr, %)	82 (77%)	48 (87%)	27 (96%)	NS
Infarct cronic (nr, %)	47 (44%)	25 (45%)	10 (36%)	0,009
HVS (nr, %)	12 (11%)	8 (15%)	5 (18%)	NS
Disfuncţie sistolică (nr, %)	60 (57%)	48 (87%)	28 (100%)	0,0001
Disfuncţie diastolică (nr, %)	74 (70%)	43 (78%)	25 (89%)	0,002

Electrocardiograma de repaus a servit la aprecierea ischemiei, a sechelelor de infarct miocardic, la obiectivarea unor tulburări de ritm şi/sau de conducere, la determinarea hipertrofiei ventriculare stângi etc. Dintre multiplele modificări relevate electrocardiografic au fost căutate cu precădere cele de tip ischemic, infarctul miocardic, precum şi hipertrofia ventriculară. Ischemia a fost prezentă la majoritatea pacienţilor celor trei grupe, în proporţie de peste 75%. În schimb, modificările electrocardiografice de infarct au predominat la grupul A (44%) şi grupul B (45%), comparativ cu grupul C (36%), p=0,009. Prezenţa hipertrofiei ventriculare stângi pe electrocardiogramă a fost destul de mică: între 11% la grupul A şi 18% la grupul C (Tabelul 4).

Examenul ecocardiografic a fost investigaţia de referinţă, care a servit la aprecierea disfuncţiei ventriculare stângi şi în ultimă instanţă la departajarea celor 3 grupe de studiu. Ecocardiografia a mai oferit şi alte importante informaţii privitoare la funcţia sistolică, diastolică, modificări de grosime parietală şi diametre cavitare, modificări ale aparatului valvular, existenţa trombozei etc. Au interesat cu precădere tulburările regionale

ale contracţiei miocardice (hipokinezii, akinezii, diskinezii de segmente) sau tulburări difuze de contracţie. Prezenţa acestor modificări trădează existenţa unei disfuncţii sistolice, chiar la o fracţie de ejecţie bună. Astfel, disfuncţia sistolică a fost evidenţiată la 57% din pacienţii grupului A şi, evident, la toţi pacienţii grupului C (Tabelul 4).

Un alt important parametru determinat ecografic este funcţia diastolică. Existenţa disfuncţiei diastolice, chiar în situaţia unei funcţii sistolice păstrate, este un element de prognostic mai sever, ce influenţează ulterior şi conduita terapeutică (4). De aceea disfuncţia diastolică a fost căutată la toţi pacienţii. S-au apreciat, prin examinarea Doppler, velocităţile undelor E şi A şi a fost calculat raportul lor. Un rezultat subunitar a fost interpretat ca disfuncţie moderată, iar valori de peste 2 au trădat o disfuncţie diastolică severă. Raportul nu a putut fi calculat la bolnavii cu fibrilaţie atrială cronică. Disfuncţia diastolică a fost prezentă la majoritatea pacienţilor: la grupul A a fost în proporţie de 70%, la grupul B de 78%, iar la grupul C la aproape toţi bolnavii (89%).

În evaluarea pacientului cu insuficienţă cardiacă, în particular de cauză ischemică, se impune un bilanţ clinic cât mai complet, urmat de un protocol de investigare care să ofere informaţii privitoare la severitatea afectării cardiace şi la răsunetul acestei asupra capacităţii funcţionale. Evaluarea este indispensabilă în stratificarea bolnavilor în grade de risc, pentru iniţierea tratamentului optim medicamentos, pentru formularea indicaţiei de revascularizare miocardică, pentru stabilirea oportunităţii de formulare a indicaţiei de efort fizic şi nivelul acestuia (4).

CONCLUZII

1. Insuficienţa cardiacă ischemică apare la grupe largi de vârstă, cu prevalenţă mai mare peste 60 ani. Pacienţii cu infarct miocardic în antecedente au vârste semnificativ mai mici.
2. Bolnavii cu disfuncţie miocardică severă sunt mai vârstnici; frecvenţa cardiacă de repaus este mai mare; cardiomegalia evidentă radiologic este semnificativ mai frecventă. Ecografic, tulburările regionale şi difuze de contractilitate sunt prezente la toţi bolnavii, alături de disfuncţia diastolică moderată şi severă.
3. Pacienţii cu disfuncţie uşoară sau moderată au vârsta medie mai mică. Infarctul miocardic sau sechelele electrocardiografice de infarct sunt prezente în proporţie semnificativ mai mare. Ecografic, disfuncţia sistolică este mai puţin frecventă, dar asociază aproape mereu disfuncţia diastolică moderată.
4. Nu sunt diferenţe privitoare la profilul factorilor de risc cardio-vascular. Majoritatea bolnavilor care au renunţat la fumat au trecut printr-un episod de infarct miocardic acut.
5. Dispneea este simptomul clinic care se corelează cel mai bine cu severitatea insuficienţei cardiace. Durerea anginoasă este mai frecventă la grupul cu disfuncţie miocardică uşoară.

BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald E., Grossman W., Clinical aspects of heart failure, în *Heart Disease*, Ed. W.B. Saunders, 1992, 444.
2. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure, *Amer. J. Cardiol.*, 1999, 83, 2A.
3. Dinulescu D., Ilieşu A., Disfuncţia diastolică a venriculului stâng, în *Actualităţi în cardiologie*, Ed. Med. Amaltea, 1998, 184.
4. The Task Force on heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure, *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 741.
5. Zdrenghea D., Popescu M., Cardiomiopatia ischemică, în *Cardiopatia ischemică*, Ed. Clusium, 1998, 717-727.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

THE VALUE OF ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE ASSESSMENT OF THE CARDIAC IMPAIRMENT IN CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILD

A. Dimitriu, N. Nistor, Tania Condurache, O. Brumariu
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
Ist Clinic of Pediatrics

THE VALUE OF ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE ASSESSMENT OF THE CARDIAC IMPAIRMENT IN CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILD (Abstract). Chronic renal failure (CRF) might gradually induce the occurance of morphological and functional cardiac disturbances; these cardiac disturbances make up supplementary risk factors in children with CRF. The aim of our study was to determine the role of echocardiography(Echo)for the diagnosis of these cardiac disturbances accuired during the evolution of CRF in child. We studied 20 patients(aged between 5 and 18 years) with CRF,from whom 13 were dialysed.All patients underwent 2D echocardiography with Doppler,including the study of systolic and diastolic function of the left ventricle(LV). The main echocardiographic findings were: - concentric LV-hypertrophy(8 cases) and asymetrical LV-hipertrophy(3); - dilated cardio-myopathy(3); - diastolic dysfunction of the LV(10); - normal systolic function in most of the cases; - mitral and tricuspidal regurgitation(3); - pulmonary hypertension(2); - pericardial effussion (8) to cardiac tamponade (2). Echo allowed a better assessment of cardiac morphology and LV function and their improvement in some cases,after hemodialysis and antihy-pertensive therapy. Conclusion: Echo exam.has a great utility for the diagnosis of cardiac disturbances in children with CRF, especially in cases with severe cardiac involvement and without cardiac symptoms; this investigation has to be performed right since the initial diagnosis,as well as for long-term surveillance.

Key words: CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILD, ECHOCARDIOGRAPHY, CARDIAC IMPAIRMENT.

Chronic renal failure (CRF) gradually induces, through various pathways, important morpho-functional cardiac disturbances which make up a real uremic cardiomyopathy (1,5). These cardiac disturbances might occur early during the evolution of CRF, both in child and in adult patient and they represent severe risk factors for these patients, reducing their sur-vival and life quality. The early detection of these cardiac disturbances and an appropriate therapy might really improve the severe prognosis of these patients.

PURPOSE

To evaluate the role of the echocardiography in emphasizing the morpho-functional cardiac disorders, which make a supplementary risk factor in children with chronic renal failure (CRF).

MATERIAL AND METHOD

We have been studied a group of 20 children with CRF, shared in 2 lots:

- LOT A: 13 children with chronic renal failure included in a long-term hemodialysis program;
- LOT B: 7 children with CRF before hemodialysis.

We also studied a control group:

- LOT C:
  - 10 children with postinfective acute glomerulonephritis;
  - 10 children with systemic hypertension (SH)

All patients of these 3 lots underwent:

- clinical cardiological examination;
- electrocardiogram (ECG);
  - chest X-ray;
- echocardiography(M-mode and 2D with Doppler), following:
  - the morphological cardiac features;
  - the left ventricular(LV) systolic and diastolic function.

RESULTS

Most of the patients did not present cardiac symptoms or their symptoms were non specific (table I).

TABLE I

The main clinical cardiac anomalies in children with CRF (Number of cases)

Clinical exam		Lot A	Lot B	Lot C
Heart murmurs		4*	2**	2
Systemic hypertension	- borderline	3	1	6
	- confirmed	4	3	8
	- threatening	3	-	-

* the association of congenital heart diseases (2 cases): atrial septal defect - 1 case; ventricular septal defect -1 case; mitral valve incompetence (1 case) and functional heart murmur (1 case);
** the association of patent ductus arteriosus (1 case) and functional cardiac murmur(1 case).

TABLE II

Chest X-ray and ECG modifications in with chronic renal failure

Disorders		Number of cases		
		Lot A	Lot B	Lot C
Chest X ray: Cardiomegaly		5	1	2
ECG:	- sinus tachycardia	2	-	-
	- extrasystoles	1	-	-
	- disorders of LV repolarization	1	1	-

TABLE III

Echocardiographic findings

Disorders	Lot A	Lot B	Lot C
2D Echo			
pericardial effusion (Fig.1, 3)	7	1	-
(cardiac tamponade) (Fig.1)	1	1	-
dilated cardiomyopathy	3	-	-
LV hypertrophy (Fig. 1, 2, 3):	9	3	2
• concentric (Fig 1, 3)	6	2	2
• asymmetrical (Fig. 2)	3	-	-
left atrial dilation	2	1	-
fractional shortening of LV < 20%	2	-	-
Echo Doppler			
LV diastolic dysfunction (E/A ratio)	8	2	-
Mitral and tricuspidal regurgitation	2	1	-
Pulmonary hypertension	2	-	-

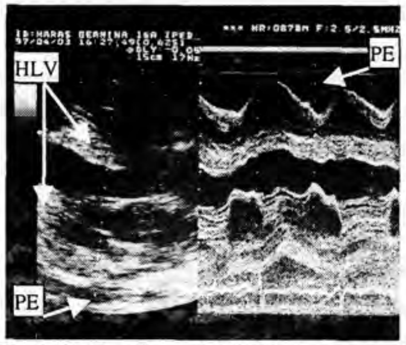


Fig.1. H.G. 14 yrs.CRF III-rd st. Echo 2 D.Important HLV. Pericardial effusion(PE)

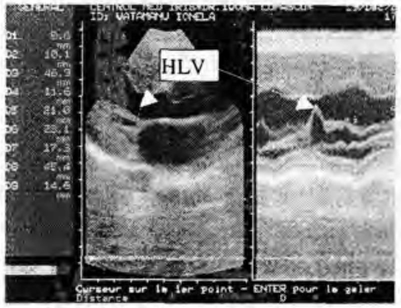


Fig.2. V.I. 12 yrs.CRF III rd st. Echo mode M and 2D. Important HLV

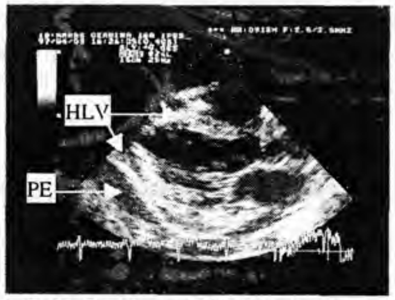


Fig.3. H.G. 14 yrs.CRF III-rd st. Echo 2 D.Important HLV. Pericardial effusion(PE)

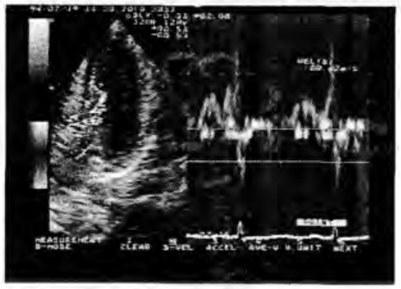


Fig. 4. G.D.11 yrs.CRF III-rd st.Echo Doppler.LVH.Diastolic dysfunction-E/A < 1

We found out a low incidence of ECG and chest X-ray modifications (table II).

The echocardiography (2D and Doppler) allowed the detection of important cardiac modifications even in patients without symptoms or with minor clinical signs (table III).

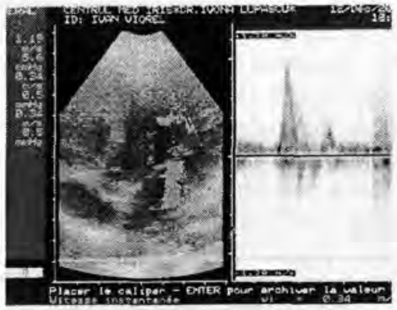


Fig.5. I.A. 13 yrs.CRF IIIrd st. Echo Doppler. LVH.Diastolic dysfunction(E/A > 3)

DISCUSSIONS

The cardiac impairment often occurs during the evolution of CRF, with various clinical signs, from minor and non-specific to severe signs,such as cardiac tamponade (5). Patients with CRF require systematic cardiological investigation even in the absence of clinical signs of cardiac suffering, as the cardiac impairment makes up an worsening factor for the prognosis and evolution of this disease and sometimes reduces the efficacy of specific therapy. Our study confirmed the data mentioned bellow and showed the different sensibility of the investigations we used. We found out a 33% incidence for the radiographic disorders and a 25% incidence for the ECG disorders in children with CRF, especially in dialysed patients (meaning relatively low values).

The frequency of the cardiac disorders stood out by the echocardiography was superior to the results offered by ECG and radiographic examination. We noticed that the pericardial effusion occurred with a high incidence in patients with CRF and the hemodialysis decreases its incidence and severity (5). Left a-trial dilation was more frequent in dialysed patients. We have to mention the presence of the dilated cardiomyopathy (3 cases in lot A) accompanied by mitral and tricuspidal regurgitation and also by pulmonary hypertension. This represents a low incidence, as comparing with that reported by Parfrey (19%) (6) in adult patients with CRF. The main echocardiographic abnormality (2, 7) in our study was the LV hypertrophy (HLV), observed in 61% of cases in lot A and only in 42% in lot B. The HLV was concentric in most of cases (9/12) and asymmetric in only 3 cases. This value is lower than that found in other studies in adult patient with CRF (66% reported by Parfrey, n = 106) (6). This incidence of HLV was significantly lower in the control lot (2/20, 10%), suggesting that these disorders are not only due to the SH, but also to other hemodynamic and metabolic disorders deter-mined by CRF. The LV systolic function was normal in most of the cases (severe disturbances in only 2 cases). The LV diastolic dysfunction (4,7) was present with a high incidence (50% of cases) but lower than that reported in adult patient with CRF by Joseph (64%) (3).

In our study the relaxation disturbances prevailed than the compliance ones.

The echocardiography allows a better assessment of the cardiac morphology and of the LV systolic and diastolic function as well as the evolution after he-modialysis and antihypertensive therapy.

CONCLUSIONS

1. There are several important disorders which occur during the CRF evolution, such as:
   a) HLV with or without LV dysfunction;
   b) the increase of the LV diameters (even dilated cardiomyopathy in some cases);
   c) pericardial effusion (to cardiac tamponade).
2. The severity of the cardiac involvement (which is non-symptomatic for a long period of time in patient with CRF) demonstrates the necessity of the echocardiographic examination (since the time of the initial diagnosis);
3. The echocardiography has a real superiority to the other explorations (ECG, cardiothoracic X-ray) for the diagnosis and also for the long terms follow-up of these disorders.

REFERENCES

1. Covic A.S., Mititiuc I., Florea L., Covic M., Cardiomiopatia uremică (partea I), *Clinica*, 1996, I (2), 28-32
2. Feigenbaum H., *Echocardiography*, V-th edition, edit. Lea and Brown, Philadelphia, 1994, 660-681
3. Joseph W., Odenthal H.J., Lenga P., *Wiechmann-Doppler echocardiography description of diastolic function disorders in terminal renal failure-new characterization of uremic cardiomyopathy*, Z.Cardiol.,1990,7(3), 482-488.
4. Johnstone I.M., Jones C.L., *Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease*, Kidney Int., 1996, 50(3), 998-1006.
5. Malergue M.C., *Le coeur de l'hémodialysé*, Cardiol. Prat., 1998, 14 (438), 4-10.
6. Parfrey P.S.,Harnett D.J.,Griffith J.M., *The Clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysed patients*, Nephron,1990, 55(2), 114-120
7. Ruffman K., Mandelbaum A.,Bommer J., *Doppler Echocardiography: findings in dialysed patients*, Nephr.Dial.Transplant.,1990, 11(5), 426-431

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

MANIFESTĂRI OSTEO-ARTICULARE ÎN LEUCEMII, LIMFOAME ŞI NEUROBLASTOAME LA COPIL

O. Brumariu[*], Ingrid Miron[*], I. Cernahoschi[*], Lilia Maimescu[*], Luminiţa Brădăţan[*], Al. Vlad[**], Elena Maxim[**]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
[*]Clinica a IV- a Pediatrie
[**]Serviciul Radiologie , Spitalul Clinic de Copii „Sf. Maria" Iaşi

OSTEOARTICULAR CHANGES IN CHILDHOOD LEUKEMIA, LYMPHOMA AND NEURO-BLASTOMA (Abstract): Osteoarticular changes may occur in up to 23% of the cases with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and even more frequent with Acute Myeloblastic Leukemia (AML). Most of the bone and joint pains are due to neoplastic infiltration, radiologically obvious as metaphyseal clear stripes, parietal enlargement, periosteal reaction, osteolysis and diffuse osteoporosis in the long bones. In Malignant Lymphomas (ML) the bone involvement is rarer, usually bone metastases identifiable with Tc scintigraphy being the cause. In Neuroblastoma (Nbl) cases, bone metastases are commonly associated with abdominal tumor beyond one year of age. Of the total ALL, AML, ML and Nbl cases treated in our Oncology Dept, we selected 43 children with osteoarticular involvement. The sex ratio was 24 boys to 19 girls and the specific malignancy was ALL in 25 cases, AML in 5 cases, ML in 2 cases and Nbl in 10 cases. The following biological parameters were monitorized: type of onset, the localization and nature of the bone affectation, differential diagnosis, and the response to therapy. The presence of the osteoarticular involvement has proved to be of no prognostic significance. The spectrum of clinical manifestations varied from mild pain to severe disability, in 7% of the cases being the unique symptoms. The type of lesion did not rise important differential diagnosis issues, excepting the cases with unique osteolytic lesion or diffuse osteoporosis, where the rest of the data and the elevated urine vanilmandelic acid helped to establishing the diagnosis. We conclude that the osteoarticular involvment encountered in different malignancies in children is a major sources of diagnostic problems, but it is not associated with a significant outcome.

Key words: OSTEOARTICULAR CHANGES, LEUKEMIA, LYMPHOMA, NEUROBLASTROMA, CHILDREN.

INTRODUCERE

Modificările osteo-articulare în leucemii sunt relativ frecvente, atingând un procent de 23% în cazul leucemiei acute limfoblastice (LAL) (1) şi un procent mai ridicat în cazul laucemiei acute mieloblastice (LAM) (2). Durerile osoase, afectând în particular oasele lungi, precum şi prezenţa artralgiilor, care pot rezulta din infiltrarea leucemică a articulaţiilor, pot face dificilă diferenţa dintre LAL şi alte afecţiuni, ca artrita reumatoidă şi osteomielita. Radiografia osoasă, în special a oaselor lungi, arată frecvent modificări: prezenţa de benzi clare, continui, la nivel metafizar, îngroşare parietală cu reacţie periostală, leziuni osteolitice sau osteoporoză difuză (3,8). Corticoterapia prelungită, în unele cazuri, poate duce la osteoporoză prin creşterea secreţiei de PTH şi a rezorbţiei osoase (6,7).

În limfoamele maligne, implicarea osoasă este rară. În aceste cazuri, scintigrafia cu Tc^{99} poate arăta sediul eventualelor metastaze osoase, în corelaţie cu investigaţia radiologică (4).

Frecvenţa metastazelor scheletice în neuroblastoame este mai mare la pacienţii de peste un an, cu localizare abdominală a tumorii (5). Cele mai frecvente metastaze sunt cele orbitare, în al doilea rând fiind implicate oasele lungi. Examenul radiologic arată modificări nespecifice : microlacune cu reacţie periostală la nivel orbitar, lărgirea spaţiilor intervertebrale sau tasări ale vertebrelor, leziuni litice unice sau multiple în oasele lungi (9). Diagnosticul de proces tumoral malign poate fi stabilit de cele mai multe ori pe baza examenului radiologic, dar caracterul metastatic şi originea tumorii rămân să fie precizate. Prognosticul, din momentul apariţiei metastazelor, devine deosebit de grav.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv al cazurilor de leucemii, limfoame maligne şi neuroblastoame aflate în evidenţa secţiei Oncopediatrie din cadrul Clinicii a IV-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Sf. Maria" Iaşi, în perioada 1993 - iunie 1999. Dintre acestea au fost selectate 43 cazuri care au prezentat modificări osteoarticulare. S-au identificat : 25 cazuri de LAL, 5 cazuri de LAM, un caz de leucemie mieloidă cronică, 2 cazuri de limfom malign non Hodgkin (LMNH) şi 10 cazuri de neuroblastom. În funcţie de reşedinţă, 20 cazuri au provenit din mediul rural şi 23 din mediul urban, cu o repartiţie pe sexe în favoarea băieţilor - 24 cazuri faţă de 19 fete.

În funcţie de grupa de afecţiuni s-au urmărit : modalitatea de debut, prezenţa sau nu a modificărilor scheletice, localizarea şi natura acestora, problemele de diagnostic diferenţial, răspunsul la terapie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Cele 25 cazuri de LAL au fost încadrate în 3 grupe de risc : risc standard - 15 cazuri, risc intermediar - 3 cazuri, risc înalt - 7 cazuri.

De menţionat că prezenţa modificărilor osteoarticulare nu a avut nici un fel de semnificaţie prognostică. Lotul de 25 cazuri cu debut osteoarticular reprezintă 20 % din totalul de 125 cazuri de LAL din perioada menţionată. Simptomele osteoarticulare au fost variate : dureri osoase, tumefacţii articulare, impotenţă funcţională. În 7 cazuri (22%) aceste simptome au fost unice, în restul cazurilor asociindu-se şi alte simptome : paloare, astenie, fatigabilitate - 5 cazuri, adenopatii - 3 cazuri, dureri abdominale recurente - 2 cazuri, infecţii respiratorii trenante - 3 cazuri.

Probleme deosebite de diagnostic diferenţial au fost întîlnite în 3 cazuri, la care tumefacţiile articulare au reprezentat unicul simptom şi la care tabloul biologic şi hematologic nu a prezentat modificări specifice pentru LAL. La aceste cazuri diagnosticul iniţial a fost de reumatism articular acut la un caz şi artrită cronică juvenilă la 2 cazuri. Intervalul de precizare a diagnosticului în aceste situaţii a fost de 1,5 luni într-un caz şi de peste 8 luni la celelalte 2 cazuri. Prin comparaţie, în restul cazurilor, intervalul de stabilire a diagnosticului pozitiv a fost : sub o săptămână - 3 cazuri, sub o lună - 17 cazuri, 1 până la 3 luni - 2 cazuri. Modificările radiologice la nivelul scheletului au fost prezente în 7 cazuri (22%) din care la 1 caz nu au prezentat expresie clinică. Sediul leziunilor a fost la nivelul oaselor lungi în 6 cazuri. Modificările radiologice întâlnite au fost : benzi clare metafizare - 4 cazuri, leziuni osteolitice - 1 caz, modificări osteoporotice - 2 cazuri. Din totalul lotului de copii cu LAL s-au înregistrat 2 cazuri de leziuni osteoporotice ca rezultat al corticoterapiei prelungite. În toate cele 25 cazuri de LAL, simptomele osteo-articulare au cedat rapid după iniţierea terapiei.

Lotul de 5 cazuri cu modificări osteoarticulare în LAM reprezintă 30 % din ansamblul bolnavilor cu această afecţiune. Durerile osoase sau tumefacţiile articulare au reprezentat unica simptomatologie în 2 cazuri.

Frecvenţa modificărilor osoase în LMNH a fost mult mai mică, acestea fiind prezente în 2 cazuri. Probleme deosebite de diagnostic diferenţial au fost întâlnite la un caz, care a prezentat, la 2 ani de la debutul afecţiunii, o tumoră maxilară cu invadarea sinusurilor, pacientul fiind tratat, până la elucidare, timp de trei luni pentru sinuzită. După stabilirea diagnosticului corect cu ajutorul computer-tomografiei, metastaza osoasă a răspuns favorabil la radioterapie.

Lotul de 10 cazuri de neuroblastoame cu metastaze osoase reprezintă 25% din ansamblul cazurilor. Simptomatologia osoasă a fost unica manifestare clinică în 2 cazuri, în 6 cazuri s-au asociat şi alte simptome, iar în 2 cazuri metastazele au fost asimptomatice. În toate cazurile vârsta pacienţilor a fost peste 1 an, iar tumora iniţială a avut localizare abdominală. Sediul metastazelor scheletice a fost următorul : oase lungi - 5 cazuri, orbită - 1 caz, vertebre - 2 cazuri, oase lungi şi orbită - 2 cazuri.

Tipul leziunilor întâlnite a fost următorul : leziuni osteolitice multiple - 4 cazuri, leziune osteolitică unică - 1 caz, osteoporoză difuză - 2 cazuri, modificări vertebrale - 2 cazuri, alte modificări - 1 caz.

Probleme deosebite de diagnostic diferenţial au fost puse de cazurile cu leziuni osteolitice unice şi osteoporoză difuză, dar celelalte date clinice şi paraclinice, inclusiv valorile crescute ale acidului vanil-mandelic în urină, au conturat diagnosticul. Evoluţia bolii a fost nefavorabilă, cu deces, în 8 cazuri.

CONCLUZII

1. Manifestările articulare ca unic simptom la debutul LAL pun probleme complexe de diagnostic, pretându-se la confuzii cu reumatismul acut sau cronic.
2. Deşi frecvente, modificările osteo-articulare din LAL se însoţesc în majoritatea cazurilor şi de alte simptome specifice malignităţii care pot orienta diagnosticul.
3. În totalitatea cazurilor, simptomatologia osteoarticulară din LAL s-a remis la scurt timp după iniţierea chimioterapiei.
4. Deşi rare, metastazele osoase din LMNH pot pune probleme majore de diagnostic, iar răspunsul la radioterapie este favorabil.
5. În neuroblastoame, metastazele scheletice au frecvenţa maximă la bolnavii peste un an, cu localizare abdominală a tumorii, necesitând investigaţii speciale, deoarece aceste metastaze sunt uneori asimptomatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bleahu D.J., *Leucemii acute limfoblastice,* Ed. DM, Bucureşti,1997, 80-82, 103-107.
2. Henze G., Childhood acute lymphoblastic leukemia, *Eur J Cancer,* 1997, 33, 6-8.
3. Masera G., Carnelli U., Ferraci M. et al, Prognostic significance of radiological bone involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia, *Arch Dis Child,* 1997, 52, 30-35.
4. Nathan D.G., Oski S.H., *Hematology of Infancy and Childhood,* Ed. W.B. Saunders Company, 1997, 2, 1245-1286, 1323-1359.
5. Pizzo P.A., Poplak D.G., *Pediatric Oncology,* Ed. Raven, 1997, 409-470, 589-610.
6. Pui C.H., Childhood leukemias, *New Engl J Med,* 1995, 24, 1618-1627.
7. Siterz A., Berdon W., Wolff J., Baker D., Acute limphocytic leukemia masquerding as acute osteomyelitis, *Pediatr Radiol,* 1980, 9, 33-37.
8. Suliven M.P., Pullen D.J., Clinical and biological heterogenity of childhood B-cell acute lymphocytic leukemia : implications for clinical trials, *Leukemia,* 1990, 4, 6-15.
9. Volute P.A., Hoefnagel G.A., Marcuse H.R., Kranker J., Detection of neuroblastoma with 13 I-metaiodbenzilguanidine, *Progr Clin Biol Res,* 1985,175, 389-394.

NOUTĂŢI

EVALUAREA CAPACITĂŢII REZIDUALE FUNCŢIONALE PRIN TEHNICA DE SPĂLARE CU AZOT ŞI BODY-PLETISMOGRAFIE LA COPII CU SAU FĂRĂ DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Determinarea capacităţii reziduale funcţionale cu ajutorul body-pletismografiei-FRC$_{(pleth)}$ oferă la copiii sănătoşi valori superioare celor obţinute prin tehnica de spălare cu azot-FRC$_{N2}$; diferenţa între aceste valori-FRC$_{(pleth-N2)}$ reprezintă componenta gazoasă pulmonară care nu este ventilată în condiţii obişnuite. În perioada ianuarie 1994- ianuarie 1997, autorii au realizat un studiu prospectiv, în care FRC a fost determinată separat prin cele două tehnici la trei loturi de copii : 17 nou- născuţi sănătoşi (lot de control), 13 nou-născuţi aflaţi în convalescenţă după RDS (*Respiratory Distress Syndrome*) fără displazie bronho-pulmonară (DBP), şi 14 copii cu BPD (la externare şi la 36 săptămâni postnatal). S-au utilizat un bodypletismograf producţie Jaeger (Germania) şi un sistem de spălare a azotului tip SensorMedics 2600 (USA). Rezultatele obţinute demonstrează existenţa unor diferenţe semnificative ale FRC$_{(pleth-N2)}$ între lotul de control (5,2 ml/kg), lotul de nou-născuţi cu RDS fără DBP (12, 7 ml/ kg) şi lotul de copii cu DBP la externare (24,9 ml/kg) şi la evaluarea ulterioară (13,5 ml/ kg). Pe baza acestor rezultate, autorii propun utilizarea parametrului FRC$_{(pleth-N2)}$ pentru evaluarea tulburărilor ventilatorii la copiii cu afecţiuni respiratorii (Wauer R. R., Maurer T., Nowotny T., Schmalisch G., Assessment of functional residual capacity using nitrogen washout and plethysmographic techniques in infants with and without bronchopulmonary dysplasis, *Intens Care Med*, 1998, 24, 469-75).

F. Filip

NOI TERAPII ÎN ANGINA PECTORALĂ INSTABILĂ ŞI INFARCTUL NONQ

Angina instabilă este o manifestare importantă a bolii coronariene, fiind asociată cu un risc semnificativ de infarct miocardic şi deces. Ocluzia trombotică a plăcii aterosclerotice rupte este considerată o punte comună între sindromul coronarian acut din angina instabilă (AI) şi infarctul miocardic nonQ (IMNQ). Deoarece generarea trombinei şi agregarea plachetară sunt paşi esenţiali în formarea trombilor intravasculari, medicaţia antiplachetară şi antitrombotică joacă un rol major în tratamentul acut al AI sau IMNQ. Aspirina şi heparina sunt utilizate de rutină în tratamentul acestor sindroame, însă limitele lor terapeutice au stimulat dezvoltarea de noi agenţi antitrombotici. Mai mulţi din aceşti noi compuşi au fost evaluaţi în faza III a trialurilor clinice pentru tratamentul acut al AI sau IMNQ, ca adjuvanţi la terapia trombolitică în IM, sau înlocuitori ai heparinei la pacienţii cu PTCA, ca şi pentru prevenirea şi tratamentul trombozelor venoase. Dintre trialurile recente trebuie menţionate : GUSTO II (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) şi TIMI 9 (Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction). Dozele recomandate au fost pentru Hirudină de 0,6mg/kg i.v. în bolus urmat de 0,2mg/kg/h. Dintre efectele secundare ar fi de menţionat sângerarea care apare în procent de 7-8%. Recent au fost descoperiţi un număr de antagonişti de receptor GPIIb/IIIa dintre care trebuie menţionaţi abciximab, integralin, tirofiban, lamifiban. Aceştia pot fi utilizaţi singuri sau în asociere cu PTCA. Asocierea de tirofibam la heparină este mult mai eficace în reducerea evenimentelor recurente. (Kaski J.C., Reinhardt C.H., *Europ. Cardiol.*, 1999, IV, 47)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ CEREBRALĂ ÎN ABSTINENŢA ALCOOLICĂ

Ana Stratone*, F. Topoliceanu*, O. Driga, Carmen Stratone**, F. Filip*, Roxana Chiruţă**, C. Huceanu**, V. Roguţ****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
* Facultatea de Medicină
Disciplina de Explorări Funcţionale
** Facultatea de Bioinginerie Medicală

EEG PATTERNS IN ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME (Abstract) : The cerebral motor and cognitive behavior is obviously altered by chronic alcoholism, which generates significant morphological and biochemical changes. In turn, alcoholic withdrawal improves the cerebral blood supply, the psychological and motor behavior and the EEG appearance, especially in young alcoholics. Our study also underlines that alcoholic women develop a late improvement of the clinical and bioelectrical condition during the alcoholic withdrawal. **Key words :** ALCOHOLISM, WITHDRAWAL, ELECTROENCEPHALOGRAPHY

INTRODUCERE

Apetitul pentru alcool şi consumul cronic al acestuia aduc în discuţie atît existenţa unor interrelaţii neuronale cît şi a unor factori emoţionali, cognitivi şi sociali implicaţi în răspunsul individual la consumul de alcool. Studiul imagistic al creierului oferă posibilitatea urmăririi activităţii cerebrale în timpul diverselor situaţii de interes (trăiri emoţionale, reacţii faţă de factorii din mediul extern, desfăşurarea unor procese intelectuale etc.).

În acest fel se pot urmări diversele reacţii ale creierului, înaintea, în timpul sau după consumul de alcool, datele obţinute fiind importante pentru aplicarea unei anumite terapii. Metodele moderne de studiere a aspectului morfo-funcţional cerebral (CT scan, RMN), au evidenţiat la alcoolici existenţa unui proces de ratatinare a cortexului lobului frontal comparativ cu cel al nealcoolicilor, fenomen mai evident pe măsură ce persoana avansează în vârstă (7).

Alterarea morfo-funcţională a lobului frontal, implicat în procesele intelectuale, depinde nu numai de perioada cât s-a consumat alcool, ci şi de cantitatea consumată zilnic. Cercetări imagistice recente (5) au evidenţiat ratatinarea şi a zonelor corticale de asociaţie, cu rol în procesele de memorizare, precum şi la nivelul cerebelului, răspunzător pentru realizarea echilibrului static şi dinamic şi a coordonării motorii. Aceste modificări morfo-funcţionale sunt mai evidente la femeile alcoolice, în comparaţie cu bărbaţii alcoolici (4).

Date privind irigaţia locală a creierului şi metabolismul cerebral au fost obţinute la alcoolici prin utilizarea tehnicilor PET sau SPECT, evidenţiindu-se alterarea zonelor cerebrale cu rol în activitatea specifică senzorială, motorie sau cognitivă (11). Unii autori (1) relatează prezenţa unei reduceri a fluxului sanguin şi a metabolismului lobilor frontali înaintea producerii ratatinării acestora.

La alcoolicii cronici, spectroscopia cu RMN şi PET au evidenţiat reducerea numărului şi dimensiunilor neuronilor, precum şi a zonelor de contact interneuronal (6). Reducerea fluxului sanguin din cerebel, cu apariţia unor tulburări de mers şi echilibru la alcoolicii cronici (9), explică apariţia frecventă a traumatismelor cerebrale la aceşti pacienţi. Ratatinarea lobilor frontali şi a corpilor mamilari explică afectarea memoriei de scurtă durată şi a capacităţii de rezolvare a unor exerciţii matematice simple, după cum apariţia tulburărilor cognitive se observă înaintea modificărilor morfo-structurale cerebrale (8).

Mediaţia chimică în realizarea apetitului pentru alcool este dopaminergică (10), fiind asociată cu cea serotoninergică (3). Utilizarea benzodiazepinelor în tratarea sindromului de abstinenţă alcoolică, produse de multe dintre acestea cu alterarea coordonării motorii şi a cogniţiei, ca şi în alcoolismul cronic, determină apariţia unor efecte mai evidente la cei care provin din familii de alcoolici (3).

Plecînd de la aceste date, ne-am propus să investigăm un lot de alcoolici, definiţi ca vîrstă şi ca perioadă de consum alcoolic (3, 6 şi 12 luni), precum şi un lot care cuprinde subiecţi capabili să realizeze abstinenţă alcoolică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am selectat un lot de 32 de alcoolici (21 de bărbaţi şi 11 femei), dintre care : 13 bărbaţi cu vârsta între 60-65 de ani şi cu consum de alcool vechi de 15 ani ; 8 bărbaţi cu vârsta între 35-40 de ani şi cu un consum de alcool cu durata de 10 ani ; 11 femei cu vârsta între 30-35 de ani, consumatoare de alcool de 5-6 ani.

Protocolul de investigare la toţi aceşti pacienţi a inclus un examen neuropsihiatric efectuat într-un cabinetul de specialitate. Activitatea bioelectrică cerebrală a fost studiată pe înregistrări obţinute cu ajutorul unui electroencefalograf Swonitz cu 8 canale. Plasarea electrozilor de culegere s-a realizat conform montajului cu 4 electrozi localizaţi bilateral simetric la nivelul fiecărui lob cortical (frontal, temporal, parietal şi occipital). Înregistrările au fost efectuate atât în condiţii bazale, cât şi în timpul unor probe standard de provocare a reactivităţii sistemului nervos central - proba de hiperpnee provocată, cu durata de 3 minute, şi stimularea luminoasă intermitentă (SLI).

REZULTATE

Examenul clinic neuropsihiatric a evidenţiat la toţi pacienţii reducerea capacităţii intelectuale, prezenţa unor tulburări de memorie, agresivitate, existenţa unor traumatisme cranio-cerebrale în antecedente. Toate aceste manifestări au fost au evidente la pacienţii în vârstă, majoritatea provenind din familii de alcoolici.

Înregistrările EEG au evidenţiat existenţa unor trasee subvoltate şi disritmice la toţi pacienţii, cu predominenţa ritmului alfa (9-10 Hz, 25-30 μV), intricat cu rare unde theta medii difuze, în special după activarea prin hiperpnee şi SLI (Fig. 1).

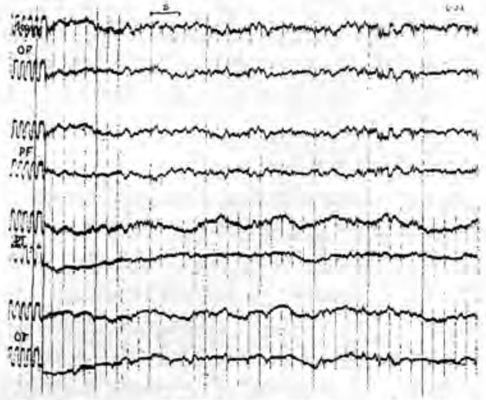


Fig. 1. Traseu EEG la un pacient cu alcoolism cronic

Dintre cei 13 bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 60 şi 65 de ani, un număr de 10 au acceptat realizarea abstinenţei alcoolice, prezentându-se la controale psihiatrice şi EEG periodice. După 6 luni de abstinenţă, tabloul clinic s-a ameliorat uşor la aceşti pacienţi, atât psihic cât şi motor, în special la pacienţii tineri, cu vârsta cuprinsă între 35 şi 40 de ani. Traseele EEG obţinute la bărbaţii în vârstă şi la femei nu au evidenţiat o ameliorare evidentă a activităţii bioelectrice cerebrale (Fig. 2). La pacienţii tineri, traseele EEG au prezentat un aspect ameliorat, în care ritmul alfa de fond a crescut în amplitudine, ceea ce denotă activarea pompelor ionice transmembranare neuronale (Fig. 3).

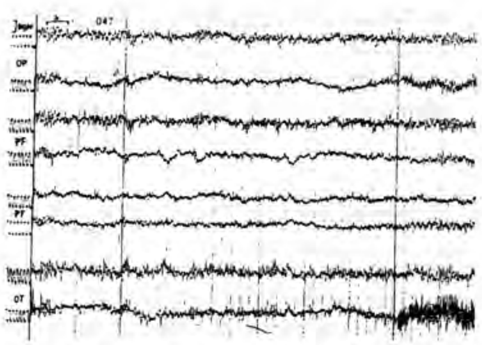


Fig. 2. Traseu EEG după 6 luni de abstinenţă alcoolică (persoane în vârstă şi femei)

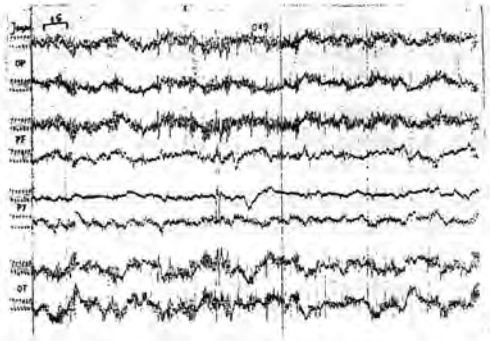


Fig. 3. Traseu EEG după 6 luni de abstinenţă alcoolică (pacienţi tineri)

După 12 luni de abstinenţă alcoolică, atât la pacienţii în vârstă cât şi la femei se evidenţiază existenţa unui progres în comportamentul psihic şi motor, iar traseele EEG arată creşterea uşoară a amplitudinii ritmului de fond alfa, în special după realizarea probei de provocare prin hiperpnee de 3 minute (Fig. 4).

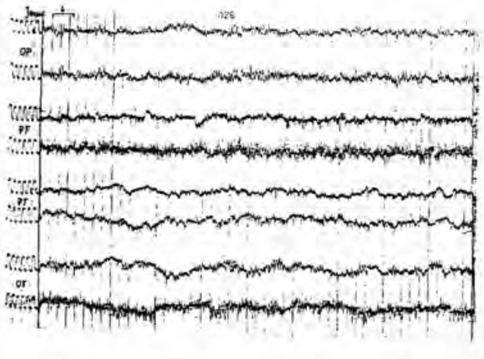


Fig. 4. Traseu EEG după 12 luni de abstinenţă alcoolică (bărbaţi în vârstă şi femei)

Pacienţii tineri se încadrează în limitele normalului din punct de vedere neuropsihic după o perioadă de abstinenţă de 12 luni. La aceşti subiecţi, activitatea bioelectrică cerebrală este semnificativ ameliorată, predomină ritmul alfa normovoltat, intricat cu rare porţiuni de ritm theta amplu, apărute după 3 minute de hiperpnee (Fig. 5).

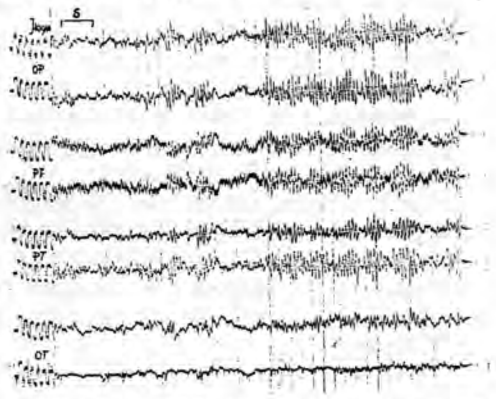


Fig. 5. Traseu EEG după 12 luni de abstinenţă alcoolică (bărbaţi tineri).

În concordanţă cu datele raportate în literatura de specialitate, apreciem că atât coordonarea motorie cât şi activitatea bioelectrică cerebrală sunt normalizate după o perioadă de abstinenţă alcoolică cu durata de minim 6 luni, ca urmare a creşterii irigării cerebrale şi a apariţiei unui metabolism neuronal ameliorat. Revenirea la aspectul clinic şi paraclinic normal se realizează după 3-4 ani de abstinenţă alcoolică (2, 3).

CONCLUZII

1. Alcoolismul cronic alterează semnificativ procesele cognitive şi activitatea bioelectrică cerebrală, ca urmare a unei grave alterări morfo-structurale şi biochimice cerebrale ;
2. Abstinenţa alcoolică prezintă un efect benefic asupra irigării cerebrale, şi deci şi asupra activităţii metabolice şi bioelectrice cerebrale, în special la alcoolicii tineri ;

3. Femeile cu alcoolism cronic îşi ameliorează aspectul clinic şi bioelectric cerebral după o perioadă de 12 luni de abstinenţă alcoolică, în comparaţie cu bărbaţii de aceeaşi vârstă şi vechime a consumului de alcool ;
4. Abstinenţa alcoolică impune voinţă şi educaţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Fowler J.S., Volkow N.D., PET imaging studies in drug abuse, *Clin Toxicol*, 1998, 36 (3), 163-174.
2. Gansler D.A., Harris G.J., Oscar-Berman M. et al, Hypoperfusion of inferior frontal brain region in abstinent alcoholics : A pilot SPECT study, *J Stud Alcohol*, 2000, 61 (1), 32-37.
3. Heinz A., Ragan P., Jones D.W., et al, Reduced central serotonin transporters in alcoholism, *Am J Psychiatry*, 1998, 155 (11), 1544-1549.
4. Hommer D., Momenan R., Rawlings R. et al, Decreased corpus callosum size among alcoholic women, *Arch Neurol*, 1996, 53 (4), 359-363.
5. Johnson-Greene D., Adams K.M., Gilman S. et al, Effects of abstinence and relapse upon neuropsychological function and cerebral glucose metabolism in severe chronic alcoholism, *Alcohol Clin Exp Res*, 1995, 19 (4), 1078-1082.
6. Mann K., Alcohol and the brain : Neuropathology and imaging studies, in : Peters T.J., *Alcohol Misuse : An European Perspective*, Ed. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1996, 99-121.
7. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H. et al, Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res,* 1997, 21 (3), 521-529.
8. Sullivan E.V., Lane B., Deshmukh A. et al, In vivo mammillary body volume deficits inamnesic and nonamnesic alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res*, 1995, 19 (1), 110-122.
9. Sullivan E.V., Marsh L., Mathalon D.H. et al, Alcohol and the cerebellum : Effects on balance, motor coordination, and cognition, *Alcohol Health Res World,* 1995, 19 (2), 138-141.
10. Sullivan E.V., Deshmukh A., Desmond J.E. et al, Cerebellar volume deficits and neuropsychological functions in alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 22 (3 Suppl.), 63A.
11. Wang G.-J., Volkow N.D., Roque C.T. et al, Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychological testing, *Radiology*, 1993, 186 (1), 59-65.

NOUTATE

ONDANSETRONUL : UN NOU MEDICAMENT PENTRU TRATAMENTUL ALCOOLISMULUI

Un articol recent din JAMA a prezentat rezultatele unui studiu efectuat pe 271 pacienţi, mari consumatori de alcool. Administrarea de 4 micrograme/kg de ondansetron, de două ori pe zi a determinat, la pacienţii cu debut recent de alcoolism, o scădere semnificativă a consumului de alcool, comparativ cu placebo. Ca marker al consumului tranzitor de alcool s-a folosit un compus plasmatic de transferină (carbohydrate deficient transferrin-CBT). Alcoolismul la debut asociindu-se cu nivele anormale ale serontoninei, ondansetronul acţionează ca un antagonist selectiv serotoninergic. (B. Johnson et al, Ondansetron is effective treatment for early-onset alcoholism, *JAMA*, 2000, 284, 963-71)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

DINAMICA CITOTOXICITĂŢII NATURAL - KILLER (NK) DEPENDENTE ÎN EVOLUŢIA SARCINII FIZIOLOGICE

Iolanda Blidaru*, Corina Cianga, Mihaela Zlei**, F. Zugun**, Maria Ţepeluş**, S. Slătineanu*, E. Carasevici****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie, Maternitatea „Cuza - Vodă"
**Catedra de Imunologie

THE EVOLUTION OF THE NATURAL KILLER DEPENDENT CYTOTOXIC ACTIVITY DURING NORMAL PREGNANCY (Abstract) : The fetus was compared to an allograft because paternal antigens are also expressed. Even the analogy is not a real one, the main steps of the rejection phenomenon are relevant for the understanding of the complex materno-fetal interactions as the large granular lymphocytes are the first immune cells which invade the graft. Due to the important role of NK cells in the cell mediated immune response, the purpose of this paper was to assess the NK cell dependent cytotoxicity during normal pregnancy. The study was performed on a test group of 52 normal gravidas, in the Ist, IInd and IIIrd trimester and a control group of 20 healthy nonpregnant women with similar age and parity averages. The cytotoxic activity of the NK cells was measured in a ^{51}Cr realease assay against K 562 cell line. The results were expressed as the cytotoxicity index (%) and showed a statistically significant decrease for all gravidas compared to controls, mostly for the IInd trimester. The trend of the NK cytotoxic activity during normal pregnancy suggests the deep involvement of the NK cells in the mechanisms acting at the fetomaternal interface. **Key words** : NK CELL, CYTOTOXICITY, PREGNANCY

INTRODUCERE

Deoarece fătul exprimă şi antigene de origine paternă, sarcina a fost deseori comparată cu o alogrefă. Analogia nu este reală deoarece absenţa antigenelor HLA clasice de la nivelul sinciţiotrofoblastului şi prezenţa în citotrofoblast numai a antigenului non-clasic HLA-G, determină eludarea răspunsului imun prin celule T citotoxice (fenomen cunoscut sub numele de restricţie dependentă de CMH), mama rămânând „imunocompetentă" din punct de vedere sistemic. Totuşi principalele etape ale fenomenului de rejet sunt relevante pentru înţelegerea complexităţii interacţiunilor materno – fetale, primele celule imune care invadează grefa fiind limfocitele mari granulare al căror subset sunt celulele NK.

Datorită rolului important al limfocitelor NK, obiectivul lucrării noastre a fost evaluarea nivelului citotoxicităţii NK dependente la gravidă, pe parcursul evoluţiei sarcinii fiziologice.

MATERIAL ŞI METODE

Acest studiu cu caracter prospectiv a inclus un număr de 52 gravide şi 20 de femei sănătoase, negravide, de vârstă fertilă.

Lotul martor (A) a fost alcătuit din 20 de voluntare, conform următoarelor criterii : femei tinere, aflate în perioada de fertilitate, sănătoase, şi care nu utilizează metoda contraceptivelor orale combinate. Starea de sănătate a fost atestată atât anamnestic cât şi prin examenul clinic obiectiv uzual.

Lotul de gravide cu sarcina normală (B) a fost compus din 20 gravide cu sarcina normală în primele 28 de săptămâni de gestaţie, 10 în primul trimestru şi 10 în trimestrul al doilea şi 32 gravide la termen. Criteriul de includere în lot a fost evoluţia normală a sarcinii la femei fără patologie generală supraadăugată, elemente confirmate prin examenele clinic, obstetrical şi biochimic, normale la momentul includerii.

Principalii parametrii clinici ai loturilor sunt redaţi în tabelul I.

TABELUL I

Principalii parametrii clinici

	Lotul A (n = 20)	Lotul B (n = 52)
Vârsta (ani)	27,5 ± 3,84	25,65 ± 3,86
Avorturi	0,75 ± 1,07	1,525 ± 1,90
Naşteri	0,7 ± 0,86	1,1 ± 1,34

Valorile reprezintă media ± deviaţia standard

METODE

Pentru obţinerea celulelor mononucleare au fost prelevaţi 20 ml sânge periferic heparinat, pentru separarea celulelor mononucleare în gradient de densitate (Ficoll). Celulele au fost prelevate şi spălate în mediu RPMI - 1640 (Sigma), concentraţia lor fiind ajustată, astfel încât să se poată obţine rate diferite efector/ţintă.

Celulele ţintă utilizate au fost K-562 linie standard eritroleucemică umană care sunt NK-sensibile. Acestea au fost marcate cu Cr^{51}, în prezenţa $NaCr^{51}O_4$ şi incubate 1 oră la 37°C în 5% CO_2.

Testul de citotoxicitate. În plăci de polistiren cu microgodeuri (Nunclon-Danemarca) au fost co-cultivate celulele-efector şi celulele-ţintă, în 4 rapoarte diferite, adică 100 : 1, 50 : 1, 25 : 1, 12,5 : 1 şi incubate timp de 4 ore la 37 °C, în cameră umedă şi în atmosferă de 5 % CO_2. Eliberarea de Cr^{51} a fost măsurată cu un Gamma Counter Jouan.

Pentru calcularea indicelui de citotoxicitate (IC) au mai fost determinate liza spontană, reprezentând nivelul de radioactivitate al celulelor-ţintă neincubate cu celulele--efector şi liza totală, reprezentând nivelul maxim de radioactivitate al celulelor-ţintă lizate după incubare cu HCl.

Exprimarea datelor. Pentru fiecare probă şi pentru fiecare rată celule-efector/celule--ţintă aparţinând diferitelor probe, a fost calculat IC(%), după formula:

$$\text{Indice de citotoxicitate (\%)} = \\ = \frac{\text{pulsuri probă} - \text{pulsuri liză spontană}}{\text{pulsuri liză totală} - \text{pulsuri liză spontană}} \cdot 100$$

Au fost calculate valorile statistice reprezentate de medie şi deviaţia standard urmate de aplicarea testului *t* Student pentru relevanţa diferenţelor. Au fost considerate statistic semnificative diferenţele obiectivate prin $p<0,05$.

REZULTATE

Rezultatele studiului asupra citotoxicităţii naturale mediată de limfocitele NK din sângele periferic la loturile de gravide cu sarcină fiziologică în trimestrele I, II şi III sunt redate în tabelul II.

Comparând mediile valorilor pentru fiecare dintre rapoartele efector/ţintă apare evidentă diminuarea IC în lotul gravidelor faţă de cel martor. Analiza mai detaliată evidenţiază existenţa unei diferenţe semnificative între media valorilor de la gravidele din primul trimestru al sarcinii şi valorile martorilor ($p<0,05$).

La gravidele din cel de-al doilea trimestru, scăderea IC este înalt semnificativă faţă de martori ($p<0,001$) pentru toate ratele efector/ţintă testate, diminuarea marcată a citotoxicităţii NK fiind subliniată şi de existenţa unei diferenţe semnificative statistic chiar faţă de valorile primului trimestru ($p<0,05$).

La gravidele la termen, media valorilor obţinute a relevat scăderea activităţii litice a acestora în comparaţie cu valorile lotului martor ($p <0,001$), dar mai puţin marcată decât în cursul trimestrului al II-lea.

Integrarea rezultatelor obţinute reflectă aspectul dinamicii nivelelor citotoxicităţii NK pe parcursul sarcinii fiziologice prezentat în fig. 1.

TABELUL II

Citotoxicitatea periferică NK dependentă în sarcina fiziologică

Rata efector/ţintă	Indice de citotoxixitate NK (%)			
	100 : 1	50 : 1	25 : 1	12,5 : 1
Martori (n=20)	34,391 ± 10,56	22,063 ± 7,92	16,579 ± 6,58	11,467 ± 4,76
Gravide I (n=10)	25,605 ± 10,56	21,877 ± 5,41	13,202 ± 3,71	7,339 ± 2,28
Gravide II (n=10)	15,849 ± 6,86	10,882 ± 4,72	6,973 ± 3,43	4,961 ± 2,18
Gravide III (n=32)	22,399 ± 10,12	16,297 ± 8,56	9,924 ± 5,80	5,836 ± 4,42

Valorile reprezintă media ± deviaţia standard

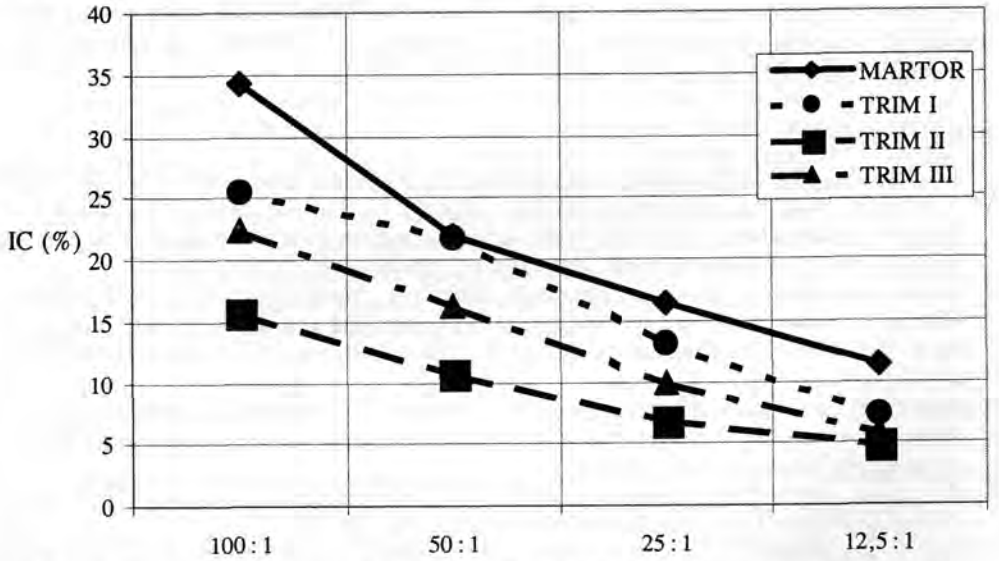


Fig. 1. Dinamica nivelului periferic al citotoxicităţii NK - dependente în sarcina normală

DISCUŢII

Citotoxicitatea limfocitelor NK în cursul sarcinii a constituit un obiectiv de studiu al ultimelor decenii. Folosind metode de determinare a citotoxicităţii omologe cu cele utilizate în cadrul studiului prezent, numeroşi cercetători (1, 2, 3, 5, 7, 8) au comunicat scăderea statistic semnificativă a nivelelor citotoxicităţii celulelor NK din sângele periferic în cursul sarcinii, în general, cu accentuarea sa în ultimele două trimestre, aspect relevat şi prin datele obţinute în cadrul cercetării prezente.

Problema asupra căreia opiniile cercetătorilor apar divergente este nivelul citotoxicităţii NK în cursul primului trimestru al sarcinii. Astfel, a fost comunicată deprimarea semnificativă a citotoxicităţii NK în această perioadă, unii considerând-o chiar minimă (4), în contrast cu constatări ale creşterii nivelului citotoxicităţii NK ce apare nemodificată faţă de cea a femeilor negravide, realizată prin activitatea citolitică sporită a fiecărei celule (3, 6).

Rezultatele determinărilor prezentate în lucrarea de faţă confirmă prima dintre opinii, prin prezenţa diferenţelor semnificative statistic între valorile lotului martor şi cele ale gravidelor din primul trimestru de sarcină. Dezacordul menţionat dintre rezultatele obţinute de diverşi autori ar putea fi explicat prin prisma cercetărilor (5), care au stabilit o gamă a valorilor normale ale citotoxicităţii naturale pentru adultul sănătos, identificând însă şi o categorie redusă de indivizi la care activitatea NK este foarte ridicată (high-responder) sau foarte redusă (low-responder). Dacă prin hazard în loturile studiate au fost incluşi mai mulţi indivizi aparţinând acestei categorii, ei ar putea determina modificarea importantă a rezultatelor, ceea ce impune concluzia unor loturi suficient de numeroase.

CONCLUZII

Evoluţia normală a sarcinii implică modificări importante în fiziologia organismului matern, ce se reflectă şi în sistemul imun prin adaptări ale imunităţii nespecifice mediată celular, implicând şi activitatea celulelor NK.

Citotoxicitatea mediată de celulele NK apare diminuată pe parcursul evoluţiei sarcinii, aspect ce reiese clar din studiul nostru, fiind explicată de particularităţile antigenicităţii trofoblastice cât şi de complexul de factori serici inhibitori, cu acţiune directă sau indirectă.

BIBLIOGRAFIE

1. Branch D.W., Physiologic adaptations of pregnancy, *Am J Reprod Immunol* 1992, 28 (3-4), 120-122.
2. Chao K.H., Yang Y.S., Ho H.N., Chen S.U., Chen H.F., Dai H.J., Huang S.C., Gill T.J. 3rd, Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion, *Am J Reprod Immunol* 1995, 34 (5), 274-280
3. Hidaka Y., Amino N., Iwatani Y., Kaneda T., Mitsuda N., Morimoto Y., Tanizawa O., Miyai K., Changes in natural killer cell activity in normal pregnant and postpartum women: increases in the first trimester and postpartum period and decrease in late pregnancy, *J Reprod Immunol* 1991, 20 (1), 73-83.
4. Higuchi K., Aoki K., Kimbara T., Hosoi N., Yamamoto T., Okada H., Suppression of natural killer cell activity by monocytes following immunotherapy for recurrent spontaneous aborters, *Am J Reprod Immunol* 1995, 33 (3), 221-227.
5. Kane K.L., Ashton F.A., Schmitz J.L., Folds J.D., Determination of natural killer cell function by flow cytometry, *Clin Diagn Lab Immunol* 1996, 3 (3), 295-300.
6. Opsahl M., Hansen K., Klein T., Cunningham D., Natural killer cell activity in early human pregnancy, *Gynecol Obstet Invest* 1994, 37 (4), 226-228.
7. Peracoli J.C., Fortes M.R., Rudge M.V., Rezkallah-Iwasso M.T., Peracoli M.T., Studies of natural killer cells in pregnancy-induced hypertension, *Braz J Med Biol Res* 1995, 28 (6), 655-661.
8. Salmeron O.J., Vaquer S., Salmeron I., Molto L., Lapena P., Manzano L., de las Heros J.I., Alvarez-Mon M., Pregnancy is associated with a reduction in the pattern of the cytotoxic activity displayed by lymphokine-activated killer cells, *Am J Reprod Immunol* 1991, 26 (4), 150-155.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

INSTABILITĂŢILE CRONICE SCAPULO-HUMERALE LA COPIL

D.G. Goţia, Dana Gorduza, Isabella Murariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie pediatrică

CHRONIC INSTABILITY OF THE SHOULDER IN CHILDREN (Abstract): The recurent dislocation of the shoulder is a rare condition during childhood, and it should benefit from an early treatment in order to prevent secondary lesions of the humeral head from appearing. Osteoarthritis in adulthood is a potential complication of this disease. A number of 10 children (5 boys and 5 girls) were treated in our department between 1989 and 1998; 8 of them had the anterior type of dislocation, while 2 children had the posterior type. All children were older than 10. We performed the anterior Bankart procedure in 6 children, the posterior Bankart procedure in 3 cases and Putti-Platt procedure in 2 children, respectively. Surgery was followed by casting for 3 weeks and physical therapy afterwards. We obtained very good results in 4/6 cases. Recurrence appeared in 2 cases - one of them failed to respond again to surgery, the other one refused reintervention. We conclude that a simple and well performed surgical procedure is recomanded in children, followed by physical therapy. Psychotherapy can be required if a voluntary component is implicated in producing the dislocation. **Key words**: SHOULDER, RECURRENT DISLOCATION, CHILDREN.

Luxaţia recidivantă de umăr este o afecţiune rar întâlnită în patologia ortopedică a copilului. Deşi nu are o evoluţie invalidantă tratamentul trebuie instituit precoce, fiind singura cale de a stopa evoluţia către artroza degenerativă la vârsta adultă.

Frecvenţa recidivelor explică numărul mare de procedee operatorii imaginate, acestea depăşind 200.

Ne-am propus analiza cazuisticii Clinicii de Chirurgie şi Ortopedie pediatrică din Iaşi pe ultimii 18 ani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Între 1981-1998 au fost trataţi 10 copii cu instabilitate cronică scapulo-humerală, repartiţia pe sexe fiind egală. Vârsta prezentării la medic a variat între 10-16 ani (13 ani în medie).

Antecedente traumtice nete au fost depistate la 8 copii (luxaţie recidivantă posttraumatică); ceilalţi 2 pacienţi au fost încadraţi în grupa luxaţiei atraumatice (luxaţie habituală).

Localizarea dreaptă a fost egală cu cea stângă (câte 5 cazuri de fiecare parte).

Varianta anterioară am întânit-o la 8 copii, cea posterioară la 2; nici un caz de luxaţie inferioară sau multidirecţională.

Menţionăm totuşi cazul unei fetiţe de 11 ani la care s-a efectuat operaţia Bankart pentru o luxaţie recidivantă anterioară şi care după 3 luni revine cu luxaţie recidivantă posterioară. Se efectuează procedeul Bankart posterior asociindu-se şi un baraj osos cu grefon iliac tip Eden-Hybbinette. Luxaţia recidivantă anterioară a avut cert origine posttraumatică; postoperator copilul a suferit un traumatism la acelaşi umăr, dar nu se poate preciza dacă s-a însoţit de luxaţie. După câteva săptămâni apare luxaţie posterioară care recidivează la 3-4 zile interval. Se pune întrebarea dacă luxaţia recidivantă posterioară este independentă sau a existat anterior primei operaţii şi să fi fost de fapt o luxaţie multidirecţională ?

Varianta anterioară a fost tratată prin operaţia Putti-Platt la 2 copii şi Bankart la 6 copii. Varianta posterioară a beneficiat de operaţia Bankart la ambii copii. Cazul prezentat mai sus de variantă anterioară a fost tratat pentru varianta posterioară tot prin procedeul Bankart totalizand astfel 3 proceduri Bankart posterior la care s-a asociat în cazul amintit barajul posterior osos Eden - Hybbinette.

REZULTATE

Primul control a fost efectuat la 3 săptămâni postoperator când a fost suprimată imobilizarea. Toţi copiii prezentau o uşoară hipotrofie a musculaturii centurii scapulo-humerale.

La controlul actual s-au prezentat 6 copii, intervalul de timp de la operaţie şi până la control variind între 1-9 ani (medie 5 ani). Patru copii care au avut varianta anterioară de luxaţie erau complet recuperaţi cu rezultat foarte bun.

Un băiat operat la 15 ani pentru o varietate anterioară prin procedeul Bankart, după 2 luni face recidivă, dar nu se prezintă la control. Revine acum la vârsta de 18 ani când se constată reproducerea cu mare uşurinţă a luxaţiei având un pronunţat caracter de voluntarism. Refuză reintervenţia.

Ultimul caz este o fată în vârstă de 16 ani care la 14 ani a fost operată pentru o varietate posterioară prin procedeul Bankart; neţinând cont de recomandări, la 4 săptămani postoperator reia activitatea sportivă şi se produce recidiva. Se reintervine după 4 luni tot prin tehnica Bankart, dar după 6 săptămâni recidivează din nou, fără o cauză aparentă. La controlul actual refuză reintervenţia.

COMENTARII

Caracteristica luxaţiei recidivante scapulo-humerale este producerea ei cu uşurinţă după traumatisme minore, după anumite mişcări de amplitudine mai mare (abducţie şi rotaţie externă), sau voluntar printr-o mişcare particulară fiecărui caz. De obicei pacientul îşi reduce singur luxaţia.

Afecţiunea cuprinde 2 grupe etiologice:

1. Originea posttraumatică. O primă luxaţie traumatică tratată incorect duce ulterior la recidive. Este situaţia cea mai frecvent întâlnită (8/10 în statistica noastră). Cu această ocazie se constituie leziunile favorizante pentru viitoarele luxaţii: fractură marginală anterioară sau posterioară a glenei, hiperlaxitatea capsulară, dezinserţia bureletului gleonoidian, constituirea pungii capsulo-periostice pre sau retroscapular (leziunea Perthes-Bankart).

2. Originea atraumatică este mai frecventă la sexul feminin (7) şi mai este numită luxaţie habituală. În acest caz există mai multe elemente patologice care favorizează luxaţia:

- ➤ leziunea Hill-Sachs sau „sulcus sign" este o depresiune, un şanţ, situat pe capul humeral posterior (în varianta anterioară de luxaţie recidivantă) sau anterior (în varianta posterioară). Leziunea există în 60% din cazurile de luxaţie recidivantă, dar şi la 10-25% din umerii normali.

În cazul variantei anterioare abducţia şi rotaţia externă fac ca marginea anterioară a glenei să pătrundă în şanţul de pe faţa posterioară a capului humeral şi în momentul revenirii la poziţia de repaos prin efectul de „roată dinţată" se produce luxaţia anterioară.

În cazul variantei posterioare derularea mişcărilor pentru producerea luxaţiei este acelaşi, dar exact în sens invers.

Existenţa ancoşei uneori şi la umărul normal l-a făcut pe Gregoire să avanseze ipoteza originii sale congenitale. Watson-Jones consideră însă că este de natură traumatică reprezentând o fractură - tasare cu ocazia unui traumatism neluat în consideraţie (1,2,6).

- ➤ cavitatea glenoidiană poate prezenta variante anatomice favorizante pentru luxaţie: scăderea diametrului antero-posterior, anteversie sau retroversie (4,6).
- ➤ deformarea capului humeral „în toporaş".

Frecvenţa recidivelor este variabilă, putând fi mare în cazul luxaţiilor voluntare produse de pacient pentru a-şi impresiona anturajul; aceasta accentuează leziunile osteo-capsulo-ligamentare favorizând luxările ulterioare.

Cea mai frecventă este varianta anterioară, pe când cea multidirecţională este o raritate.

Tratamentul chirurgical este singurul eficace. Există 3 grupe de intervenţii chirurgicale, fiecare grup având indicaţia sa raportată la leziunile anatomice existente. Abordul în varietatea anterioară este calea delto-pectorală Henry, iar în varietatea posterioară calea subdeltoidiană (8).

1. Operaţiile capsulare (patogenice) au drept „cap de serie" procedeul Bankart în care tendonul subscapularului este secţionat separat de capsulă, iar refacerea sa după sutura capsulei „în veston" se face prin sutură cap la cap. În procedeul Bankart modificat subscapularul şi capsula se secţionează la acelaşi nivel (3,4) devenind astfel o capsulo-mioplastie.

Procedeul Bankart este indicat atunci când bureletul cartilaginos plasat pe marginea anterioară a glenei este dezinserat, firele de sutură fiind trecute transosos. Este folosit şi în varianta posterioară a luxaţiei.

2. Operţiile capsulo-mioplastice fomează o chingă prin sutura în veston a celor două lambouri capsulo-musculare. În această grupă intră procedeul Putti-Platt (sutura lamboului musculo-capsular lateral se face pe bureletul glenoidian care a rămas pe loc, nedezinserat) şi Matti-Magnuson care practic este numai o manieră de închidere în sensul că lamboul capsulo-muscular medial este suturat în veston foarte lateral, dincolo de culisa bicipitală, pe trohiter (4). Această variantă poate fi asociată oricărui procedeu operator: Putti-Platt, Bankart, baraj osos anterior Eden-Hybbinette (4,7).

3. Barajele osoase anterioare sau posterioare sunt indicate atunci cand marginea respectivă a glenei scapulare este teşită sau fracturată. Pentru varietatea anterioară a luxaţiei există mai multe procedee: Oudard (alungirea coracoidei), Bristow-Latarjet (osteotomia coracoidei şi translarea ei trecând printr-un tunel în grosimea subscapularului urmată de fixarea cu un şurub la colul omoplatului), Noske-Trillat (variantă a tehnicii anterioare nemaitrecând prin tunelul muscular după osteotomie), Eden-Hybbinette (plasarea unui grefon iliac fixat cu un şurub), Robineau (foloseşte grefon costal (3,4,5).

Postoperator imobilizarea se face în eşarfă cu braţul în adducţie şi rotaţie internă pentru 21 zile; în varianta posterioară imobilizarea este în gips toraco-brahial în abducţie şi rotaţie externă tot pentru 21 zile. În ambele cazuri recuperarea va fi blândă şi treptată, mişcarea de rotaţie externă, respectiv internă pentru varianta posterioară, nefiind reluată decât după 2 luni.

Considerăm că recidiva luxaţiei în cele două cazuri ale noastre s-a datorat nerespectării acestui deziderat, alături de efortul precoce.

În literatură incidenţa recidivelor depinde de procedeul folosit, variind între 15-50%, fiind mai frecvent cu cât vârsta în momentul operaţiei este mai mare. În statistica noastră procentajul recidivelor este de 20% (2/10 cazuri).

Cele mai puţine recidive se constată după procedeele Bankart, Putti-Platt şi Eden-Hybbinette; de aceea sunt şi cele mai frecvent folosite.

CONCLUZII

1. Luxaţia recidivantă de umăr este o leziune rară la copil, dar trebuie tratată corect pentru a preveni artroza degenerativă la vârsta adultă.
2. Cele mai frecvente sunt luxaţiile cu etiologie posttraumatică şi din acestea, varianta anterioară.

3. În constituirea luxaţiei recidivante un rol important îl are tratarea incorectă a primei luxaţii.
4. Tratamentul este chirurgical, fiind indicate în funcţie de tipul anatomic, procedeele Bankart, Putti-Platt şi Eden-Hybbinette.

BIBLIOGRAFIE

1. Apley A.G., Solomon L., *Apley's System of Orthopaedics and Fractures*, Seventh Edition, Ed. Butterworth-Heinemann Ltd, 1993.
2. Bacilla P., Field L., Arthroscopic Bankart repair in a high demand patient population, *Arthroscopy*, 1997, 13, 1, 51-60.
3. Baciu Cl., *Chirurgia şi protezarea aparatului locomotor*, Ed. Medicală, Bucureşti,1986,160-166.
4. Bombart M., Luxation recidivante de l'epaule, in *Nouveau traité de technique chirurgicale*, R. Merle d'Aubigné, Ed. Masson Paris,1974, 7, 304-328.
5. De Waaf J., Van Reus Th., Comparison of the Results of the Bristow-Latarjet Operation for Reccurent Anterior Dislocation of the Shoulder, *Acta Orthop Belg*, 1985, 51, 5-9.
6. Georgescu N., Alexa O., Cozma T., *Ortopedie şi traumatologie*, Litografia UMF Iaşi, 1996, 13-18.
7. McFarland E., Campbell G., Posterior Shoulder Laxity in Asymptomatic Athletes, *Am J Sports Medicine*, 1996, 24, 4, 468-479.
8. Purghel Fl., *Căi de abord în chirurgia ortopedică*, Ed. Clusium, Cluj-Napoca, 1996, 13-18.

NOUTATE

BOALA ATEROSCLEROTICĂ RENOVASCULARĂ

Boala aterosclerotică renovasculară (ARVD) continuă să fie o provocare pentru clinicieni chiar şi în pragul celui de-al treilea mileniu. ARVD survine frecvent ca o complicaţie la pacienţi cu alte tipuri de patologie vasculară şi devine o cauză din ce în ce mai frecventă de insuficienţă renală. Cu toate că în prezent procedurile de intervenţie renovasculare sunt în general accesibile şi sunt urmate de rezultate favorabile la o serie de pacienţi cu ARVD şi alte boli vasculare, o proporţie importantă, totuşi, evoluează spre stadii terminale şi necesită dializă. Studii epidemiolgice recente au subliniat relaţia dintre ARVD şi alte boli vasculare şi acest fapt este cel mai evident la pacienţii cu boală coronariană şi/sau insuficienţă cardiacă. Conştientizarea posibilei coexistenţe a ARVD cu această ultimă condiţie poate permite un diagnostic mai precoce şi minimalizarea, astfel, a complicaţiilor (ex. inhibitorii enzimei de conversie în relaţie cu uremia sau edemul pulmonar acut). Studii din ultima vrme au scos în evidenţă, drept cauză de insuficienţă renală, rolul jucat deopotrivă de leziunea renovasculară cât şi cea parenchimatoasă, la mulţi pacienţi cu ARVD. Unele leziuni structurale renale coexistă adesea cu îngustarea arterei renale proximale, aceasta putând explica variabilitatea de răspuns a procedurilor de revascularizaţie. Ca urmare, în prezent sunt căutate cele mai adecvate criterii de selecţie a paienţilor care pot să beneficieze de asemenea proceduri chirurgicale. (Colon PJ, O' Riordan E, Kalra PA, New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease, *AJKD*, 2000, 4, 573-587).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

EVENTRAŢIILE DUPĂ CHIRURGIA LAPAROSCOPICĂ

V. Filip, C. Pleşa, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

INCISIONAL HERNIAS AFTER OPERATIVE LAPAROSCOPY (Abstract): The objective of this study was to determine the possible risk factors of incisional hernias after operative laparoscopy. Complications involving the abdominal wall, particularly incisional hernias, were not expected when laparoscopic procedures were first introduced. With the increasing number of laparoscopies in the abdominal surgery, more incisional hernias were obseved. Of the approximately 3,145 patients who underwent laparoscopy from march 1993 through march 2000 in the First Surgical Clinic Iassy, a total of 15 hernias occurred, which is an incidence of 0.477 %. There were no acute complications, such as small bowel obstruction, secondary to herniation through the trocars. Risk factors such as chronic bronchitis or weight increse, which give rise to abdominal pressure, were present in some cases. Precautions such as fascial suturing must be taken to reduce the incidence of this minor complication of laparoscopic surgery. **Key words:** HERNIAS, LAPAROSCOPY, CHRONIC BRONCHITIS, ABDOMINAL SURGERY.

INTRODUCERE

Avantajele incontestabile pe care chirurgia laparoscopică le oferă, în comparaţie cu cea clasică, au dus în ultimii ani la o lărgire extraordinară a indicaţiilor acestei metode, atât în chirurgia digestivă cât şi în cea endocrinologică şi ginecologică. Odată cu creşterea numărului intervenţiilor laparoscopice, au apărut şi o serie de complicaţii specifice metodei, printre care şi eventraţiile postoperatorii apărute la nivelul inciziilor efectuate pentru introducerea trocarelor.

SCOPUL STUDIULUI

Având în vedere creşterea numărului acestor eventraţii în ultimii ani, am considerat necesară efectuarea acestui studiu, care analizează cazurile apărute în clinica noastră.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada: 1993-2000, în Clinica I Chirurgie Iaşi au fost efectuate 3145 intervenţii laparoscopice, 91,73% dintre ele pentru afecţiuni ale arborelui biliar. Evaluarea retrospectivă a acestor intervenţii a constatat existenţa a 15 observaţii de eventraţii după operaţii laparoscopice, toate după colecistectomii (0,47%). Au fost 5 bărbaţi şi 10 femei, cu vârsta medie de 55,8 ani (variind între 35 şi 64 ani).

Complicaţia a apărut între o lună şi 12 luni de la intervenţia chirurgicală (în medie 7,4 luni), la nivelul trocarului de 10 mm prin care extragem colecistul, fiind favorizată de dilataţia instrumentală a orificiului de trocar pentru a permite aceasta.

Durata de spitalizare a variat între o zi şi 20 zile, cu o medie de 10,63 zile.

Dimensiunile sacului herniar au fost cuprinse între 2,5 şi 10 cm, conţinutul fiind format în toate cazurile de epiploon; nu s-au constatat cazuri de strangulare sau încarcerare herniară.

Eventraţiile s-au produs predominant la nivelul trocarelor din flancul drept şi periombilical (trocar de cameră) şi mai puţin în epigastru sau hipocondrul drept (H.C.D.) (fig. 1).

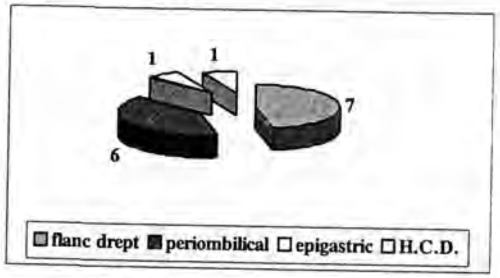


Fig. 1. Localizarea trocarelor

Toate eventraţiile s-au produs la nivelul trocarelor mari, de 10 - 12 mm, folosite la nivelul localizărilor menţionate. În toate cazurile s-au înregistrat colecistite calculoase, dimensiunile calculilor fiind cuprinse între 2 şi 5 cm.

În 4 cazuri, au fost întâlnite fenomene de colecistită acută, fiind posibilă o contaminare a peretelui abdominal în cursul extragerii colecistului.

Ca factori predispozanţi în producerea eventraţiilor, menţionăm postoperator, creşterea în greutate, în 3 cazuri, iar într-un alt caz o pacientă prezenta antecedente de bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC).

Tipurile de intervenţii chirurgicale practicate pentru rezolvarea defectelor parietale sunt prezentate în tabelul I.

TABELUL I
Tipuri de intervenţie chirurgicală

Tip de intervenţie chirurgicală	Nr. cazuri
Parietorafie în planuri anatomice	4
Parietorafie în plan total	8
Omfalectomie	2
Ligatura şi înfundarea sacului de eventraţie	1

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă nefiind înregistrate cazuri de recidivă a eventraţiilor până în momentul evaluării noastre.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Încă din 1990, perioada de început a „erei laparoscopice", a fost enumerată printre avantajele metodei, absenţa postoperatorie a patologiei peretelui abdominal, în special la pacienţii obezi (6). Un an mai târziu, a fost semnalat că hematoamele şi supuraţiile parietale după chirurgia laparoscopică nu sunt excepţionale ; prin urmare, peretele abdominal necesită o atenţie particulară (5). Delaitre şi colab. (5) comunică în 1992, pe un lot de 6091 pacienţi operaţi laparoscopic o incidenţă de 3% a complicaţiilor parieatale, în special hematoame sau supuraţii ale plăgii, factori favorizanţi în apariţia eventraţiilor postoperatorii.

O posibilă explicaţie a creşterii incidenţei acestor complicaţii parietale în ultimii ani poate fi aceea că, odată cu creşterea numărului de intervenţii şi a experienţei chirurgilor, tot mai mult se tentează folosirea metodei laparoscopice (în special colecistectomii) pentru rezolvarea cazurilor, ignorându-se prezenţa unor factori favorizanţi ai apariţiei eventraţiilor.

La pacienţii din lotul studiat am întâlnit prezenţa în 4 cazuri a unor factori favorizanţi ai producerii eventraţiilor (în 3 cazuri o creştere semnificativă în greutate şi un caz de BPOC). Tot în acest sens trebuie menţionată prezenţa, în 4 cazuri, a unor leziuni de colecistită acută flegmonoasă, fiind posibilă o contaminare parietală.

Localizările mai frecvente ale eventraţiilor în flancul drept (7 cazuri) şi periombilical (6 cazuri), au ca explicaţie şi faptul că acestea au fost sediile cele mai frecvent folosite pentru extragerea colecistului, trocarele fiind de 10 sau 12 mm.

Numărul eventraţiilor post - chirurgie laparoscopică are o tendinţă de creştere în ultimii ani în diferitele servicii de chirurgie, probabil datorită creşterii foarte mari a numărului de intervenţii laparoscopice, precum şi a diversificării indicaţiilor acestui tip de chirurgie (Tabelul II).

TABELUL II
Incidenţa eventraţiilor post - chirurgie laparoscopică consemnate de diverşi autori, şi în Clinica I Chirurgie în perioada 1993-2000

Autorii	An/Ţară	Nr. intervenţii laparoscopice	Nr. eventraţii	%
Delaitre (5)	1992/ Franţa	6.091	1	0,016
Larson (9)	1992/ S.U.A.	1.983	3	0,15
Saviano (13)	1993/ Italia	1.712	1	0,06
Go (8)	1993/ Olanda	6.076	5	0,08
Bernard (1)	1993/ S.U.A.	19.696	6	0,03
Buccianti (2)	1995/ Italia	981	5	0,5
Corcione (4)	1997/ Italia	19.320	42	0,21
Nassar (11)	1997/ Arabia Saudită	870	16	1,8
Morino (10)	1997/ Italia	1.520	1	0,06
Coda (3)	1997/ Italia	1.287	13	1
Cl. I Chirurgie	2000/ România	3.145	15	0,47

Suturarea corectă a aponevrozei după extragerea trocarelor pare a avea o mare importanţă în prevenirea apariţiei acestor complicaţii, mai ales că, uneori, dimensiunile colecistului sau ale calculilor sunt destul de mari (7,12). La nici unul dintre pacienţii din serviciul nostru la care s-a efectuat această sutură nu s-a înregistrat apariţia eventraţiilor postoperatorii.

Tot în acest sens, este recomandabil ca la sfârşitul intervenţiei, decompresiunea abdomenului să se facă treptat, pentru a evita pătrunderea unui franj de epiploon sau mai grav, a unei anse intestinale în orificiile trocarelor (14).

În concluzie, posibilitatea apariţiei eventraţiilor după intervenţiile laparoscopice trebuie avută în vedere de orice chirurg, fiind cunoscut faptul că acestea sunt întâlnite constant printre complicaţiile minore ale laparoscopiei, chiar dacă apar foarte rar în formă acută.

BIBLIOGRAFIE

1. Bernard H.R., Hartmann K., Complications after laparoscopic cholecystectomy, *Am J Surg*, 1993, 165, 533-538.
2. Buccianti P., Decanini L., Chiarugi M., Analisi delle complicanze in quasi 1000 colecistectomie laparoscopiche, *Archivio e Atti della Societa Italiana di Chirurgia*, 97 Congresso, Trieste, 8-11 ottobre, 1995, Vol *Comunicazione,* Edizione Luigi Pozzi, Roma, 64-65.
3. Coda A., Bossotti M., Ferri F. et al, Incisional Hernia and Facial Defect Following Laparoscopic Surgery, *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques,* 1999, 9 (5), 348-352.
4. Corcione F., Titolo O., Damiano I., Cascone U., Post-laparoscopy incisional hernias : an epidemiologic investigation in Italy, *Hernia* 1997, 1 (suppl 1), 55.
5. Delaitre B., Dislaire - Fontes I., Collet D., Les complications de la chirurgie degestive par choelioscopie, *Chirurgie Digestive par voie coelioscopique*, Testas P., Delaitre B., eds., Maloine, Paris, 1991, 187-197.
6. Dubois F., Berthelot G., Levard H., Colecystectomie sous choelioscopie, *Chirurgie*, 1990, 116, 248-250.
7. Earle D.B., A simple and inexpensive technique for closing trocar sites and grasping sutures, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 1999, 9 (1), 81-85.

8. Go P.M., Scholand F., Gouma D.J., Laparoscopic cholecystectomy in the Netherlands, *Br J Surg*, 1993, 80, 1180-1184.
9. Larson G.M., Vitale G.C., Casey J. et al, Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1983 patients, *Am J Surg*, 1992, 163, 221-226.
10. Morino M., Festa V., Garrone C., Giraudo O., Le complicanze precoci postoperatorie della video-laparo-colecistectomia, *Chir Ital*, 1997, 10, 107-110.
11. Nassar A.H.M., Ashkar K.A., Rashed A.A., Abdulmoneum M.G., Laparoscopic cholecystectomy and the umbilicus, *Brit J Surg*, 1997, 84, 630-633.
12. Petrakis I., Sciacca V., Chalkiadakis G., Vassilakis S.I., Xynos E., A simple technique for trocar site closure after laparoscopic surgery, *Surg Endosc*, 1999, 13 (12), 1249-1251.
13. Saviano M.S., Analisi di studio multicentrico su 1712 casi di colecistectomia video-laparoscopica, Atti Giornate Chirurgia Endo-Laparoscopica e Mini-Invasiva, *L'antologia*, 1993, 163.
14. Sanz-Lopez R., Matinez-Ramos C., Nunez -Pena J.R., Ruiz de Gopegui M., Pastor - Sierra L., Tamames - Escobar S., Incisional Hernias after laparoscopic vs. open cholecystectomy, *Surg Endosc*, 1999, 13 (9), 922-924.

NOUTĂŢI

HEMOROIDECTOMIA CU STAPLERE SE ASOCIAZĂ FRECVENT CU COMPLICAŢII

M Cheetham şi colaboratorii au publicat recent în Lancet rezultatele urmăririi de lungă durată a pacienţilor cu hemoroidectomie efectuată cu staplere. 16 pacienţi au fost urmăriţi timp de peste 6 luni, în care 5 dintre ei au raportat apariţia unor dureri rectale severe, precum şi defecaţie imperioasă. Simptomele au persistat 15 luni de la operaţie iar 2 dintre ei au fost nevoiţi să întrerupă temporar lucrul. (Cheetham M., Mortensen N.J.M., Nystrom P.-O., Kamm M.A., Robin K., Phillips S., Persistent pain and faecal urgency after stapled haemorrhoidectomy Lancet 2000; 356: 730-733)

Vasile Drug

FACTORI DE RISC AI NEOPLASMULUI VEZICULEI BILIARE SI ROLUL COLECISTECTOMIEI PROFILACTICE

Recent, Sheath, Bedford şi Chopra au publicat in American Journal of Gastroenterology o meta-analiză a 122 articole articole publicate între 1966 şi 1999 incluse în Medline/Paperchase privitoare la neoplasmul veziculei biliare şi la factorii de risc implicaţi. Neoplasmul veziculei biliare este o afecţiune ce se asociază cu un prognostic nefavorabil şi cu o mortalitate ridicată la 5 ani de la diagnosticare. Litiaza coledociană este un factor de risc pentru neoplasmul veziculei biliare şi aparent, acest risc se corelează cu mărimea calculului. Polipii > 1 cm, unici, sesili şi hipoecogeni prezintă de asemenea un risc crescut de neoplazie. Anomalii ale joncţiunii pancreato - biliare, precum şi vezicula porţelan se asociază de asemenea cu risc crescut. La pacienţii cu vezicula porţelan precum şi cei cu anomalii ale joncţiunii pancreatico-biliare se recomandă colecistectomia profilactică. Bolnavii cu polipi veziculari precum şi cei cu litiază biliară necesită doar supraveghere echografică. (Sheth S., Bedford A., Chopra S., Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(6), 1402-1410)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

COMPLICAŢII IMEDIATE ŞI TARDIVE ALE TRANSURETROREZECŢIEI DE PROSTATĂ

C. Hurubeanu, M. Neculoiu, Mariana Moldovan
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Clinica Urologică

IMMEDIATE AND LATE COMPLICATION OF TURP (Abstract): 300 patients with benign prostatic hyperplasia admitted in hospital between 1994 and 1998 were studied. The surgical procedure in 21 patients was TUIP (transurethral incision of prostate), in 18 patients was classic adenomectomy (open prostatectomy), in 58 patients classic TURP (transurethral resection of prostate) and in 203 patients TURP by low pressure (hypopressure). The immediate complications in those patients who underwent endoscopic procedures were bleeding in 18 patients, acute urinary infections in 20 patients, endotoxic shock in 5 patients, epididimytis in 9 patients, urine retention in 4 patients, obstruction of catheters in 10 patients, collection of washing liquid in perivesical space (Retzius) in 3 patients. The late complications were the following: bleeding - 4 cases, imperative micturation - 12 cases, vesicle neck sclerosis - 3 cases, urethral orifice stenosis - 16 cases, urethral stricture - 3 cases, urinary retention - 6 cases, abscess in perivesical space (Retzius) - 1 case. After TURP in hypopressure, the complications were less frequent due to a better visualization a more rapid execution of the procedure.

Key words: PROSTATE, TRANSURETHRAL RESECTION, COMPLICATIONS.

Transuretrorezecţia prostatei (TURP) este considerată şi astăzi *gold standard* în chirurgia hipertrofiei benigne de prostată. Ea este preferată de majoritatea urologilor, în pofida apariţiei şi dezvoltării unor metode noi de tratament ce utilizează laser, termoterapia sau hipertermia. Datele din literatură arată faptul că rata TURP raportată la adenomectomie transvezicală este de 90-95% (3, 4).

În statistica personală a intervenţiilor pentru hipertrofie benignă de prostată, adenomectomia transvezicală am practicat-o în 6% din cazuri.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu un număr de 300 de bolnavi care au fost internaţi în Clinica Urologică Cluj în perioada 1994-1998. Tipurile de operaţie efectuate sunt arătate în tabelul I:

Condiţia de hipopresiune s-a realizat prin trocarizare vezicală suprapubiană.

Vârsta medie a fost 73,5 ani (62-85 ani) pentru cei rezecaţi în hipopresiune şi 71 ani (64-78 ani) pentru cei rezecaţi clasic.

Procentual, TURP clasic reprezintă 22,2%, iar TUR în hipopresiune este de 77,8 din totalul rezecţiilor endoscopice.

TABELUL I
Tipul intervenţiilor chirurgicale practicate

Tip de intervenţie	ANUL					
	1994	1995	1996	1997	1998	**Total**
TURP clasic	17	16	10	12	3	**58**
TUR în hipopresiune	16	29	58	56	44	**203**
TUIP	7	6	3	2	3	**21**
Operaţie deschisă	8	3	5	2	0	**18**

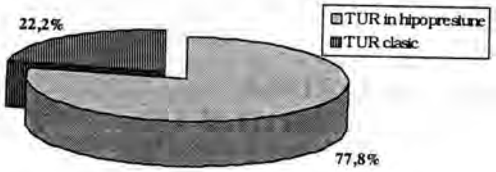


Fig. 1. Ponderea variantelor TURP

S-au studiat complicaţiile imediate şi tardive numai la cei 261 de bolnavi rezolvaţi prin TURP clasic sau cu drenaj suprapubian. În cazul TUIP nu am avut nici o complicaţie redutabilă, iar bolnavii operaţi clasic nu constituie subiectul cercetării noastre.

Complicaţiile imediate şi tardive le-am întâlnit la ambele tipuri de TURP. Ele sunt ilustrate în tabelele II şi III.

DISCUŢII

O complicaţie imediată rezecţiei transuretrale de prostată este obstruarea sondei cu chipsuri rămase endovezical. Ea se traduce prin oprirea fluxului pe sondă, glob vezical şi dureri în hipogastru. Din fericire, rezolvarea este simplă şi constă în schimbarea sondei. Nu am înregistrat diferenţe semnificative la loturile operate prin cele două metode de rezecţie.

O complicaţie postoperatorie redutabilă este hemoragia masivă prin redeschiderea unui vas arterial. În statistica personală, ea s-a produs la un număr dublu de bolnavi operaţi prin metoda clasică, faţă de metoda în hipopresiune. Hemoragia a apărut imediat după transportarea şi aşezarea bolnavului în pat şi s-a tradus printr-o hematurie masivă ce nu şi-a schimbat caracterul la mărirea lavajului vezical. S-au format coaguli intravezicali care nu au putut fi eliminaţi cu seringa Guyon şi au necesitat aspirare pe teaca rezectoscopului. Rezolvarea a fost prin cateterizarea vasului arterial şi refixarea sondei în col cu tracţiune. Toţi bolnavii au necesitat transfuzie sanguină izogrup, izoRh.

TABELUL II

Complicaţii postoperatorii imediate

Tipul complicaţiei	TURP în hipopresiune		TURP clasic	
	nr.	%	nr.	%
Hemoragia	6	2.3	12	5
Şocul endotoxic	1	0.38	4	1.5
Insuficienţa hepato-renală	0	0	1	0.38
Epididimita acută	6	2.3	3	1.14
Comă diabetică	0	0	1	0.38
Infecţie urinară acută	9	3.4	11	4.2
Retenţie de urină	1	0.38	3	1.14
Colecţie cu lichid de lavaj în Retzius	3	1.14	0	0
Obstruarea sondei	4	1.5	6	2.3

TABELUL III

Complicaţii postoperatorii tardive

Tipul complicaţiei	TURP în hipopresiune		TURP clasic	
	nr.	%	nr.	%
Incontinenţa pasageră	0	0	1	0.38
Micţiuni imperioase	5	1.9	7	2.7
Scleroză de col vezical	1	0.38	2	0.76
Hematurie	2	0.76	2	0.76
Retenţie de urină	2	0.76	4	1.53
Stenoze de meat uretral	10	3.83	6	2.3
Abces în Retzius	1	0.38	0	0
Stricturi uretrale	2	0.76	1	0.38

În trei cazuri hemoragia a fost stăpânită prin schimbarea sondei cu una cu balon mai mare, care a fost gonflat şi tracţionat în col, procedeu Salvaris. Evoluţia ulterioară a bolnavilor a fost favorabilă.

O situaţie dramatică o constituie producerea unui şoc endotoxic, când bolnavul prezintă frison solemn, transpiraţii reci, hipotensiune arterială, cianoză, confuzie, agitaţie. Instituirea tratamentului de deşocare a fost imediată, dar, din păcate, am înregistrat câte un deces atât la bolnavii rezecaţi în hipopresiune, cât şi la cei rezecaţi clasic. Germenul declanşator a fost bacilul Proteus.

Un caz de deces l-am înregistrat la un bolnav rezecat clasic, care la 20 h postoperator intră în comă şi decedează. Examenul necroptic a pus în evidenţă o ciroză hepatică care nu s-a reflectat în analizele bolnavului efectuate preoperator.

S-au înregistrat cazuri de epididimită acută la 6 bolnavi rezecaţi în hipopresiune faţă de 3 rezecaţi în clasic, care s-au tradus prin febră 39-40°C, dureri la nivelul hemiscrotului. Sub tratament, evoluţia a fost favorabilă, neînregistrându-se nici un abces testicular care să necesite rezolvare chirurgicală.

Am avut un caz de comă diabetică superficială la un bolnav care a primit perfuzie de glucoză netamponată. La suprimarea pefuziei, totul a reintrat în normal, bolnavul nefiind insulino-dependent.

Infecţii urinare acute traduse prin febră, frisoane, dar fără semne de şoc endotoxic am avut la ambele grupe de bolnavi. Ele s-au rezolvat prin administrare de cefalosporine generaţia a III-a.

O situaţie deosebită am întâlnit la 3 bolnavi operaţi prin TURP în hipopresiune. Ea a constat în apariţia unei măriri în volum a hipogastrului care mima perfect un glob vezical. S-a spălat vezica în mod repetat, dar falsul glob vezical persista. La controlul tubului de cistostomie s-a exteriorizat o cantitate mare de lichid de lavaj. Incidentul s-a produs prin ieşirea drenului suprapubian din vezică şi acumularea lichidului de lavaj în spaţiul preperitoneal. Rezolvarea a constat în retragerea tubului de cistostomie 1-2 cm şi transformarea lui într-un adevărat tub de dren prevezical. Falsul glob a dispărut după evacuarea lichidului de lavaj şi evoluţia în continuare a fost favorabilă.

Retenţia de urină după suprimarea sondei am întâlnit-o atât la cei rezecaţi clasic, cât şi la cei rezecaţi în hipopresiune şi s-a datorat edemului lojei. S-a repus sonda, care s-a menţinut încă 5 zile, iar la suprimarea ei, micţiunile spontane au fost posibile. La 1 caz retenţia s-a datorat chipsurilor neevacuate la terminarea rezecţiei. După extragerea lor, pe teaca rezectoscopului micţiunile spontane au devenit posibile.

Complicaţiile postoperatorii tardive sunt, în general, mai grave şi impun în marea lor majoritate, un gest chirurgical pentru rezolvarea lor.

Cea mai redutabilă complicaţie tardivă este incontinenţa de urină. Am întâlnit-o la un caz rezecat clasic. S-a făcut tratament cu Antideprin, anticolinergice, stricnină 1‰ + vitamine grup B care au redus mult incontinenţa. Rezolvarea definitivă a fost după 4 luni, la domiciliu, consecutiv sterilizării urinei şi administrării unui preparat pe bază de atropină + stricnină (Disurgal^R).

False incontinenţe de urină prin micţiuni imperioase am avut în număr aproximativ egal la ambele grupe de bolnavi rezecaţi. Ea s-a datorat fie unei electrocoagulări excesive, fie unei disfuncţii a detrusorului. Incontinenţa a mers de la pierderea câtorva picături până la micţiuni ce nu se pot controla. Tratamentul a constat în:

- sterilizarea urinii
- antiinflamatoare nespecifice
- reeducarea zonei sfincteriene şi a musculaturii perineale
- anticolinergice de tipul oxibutinei.

Scleroză de col vezical am avut la 3 bolnavi. După diagnosticare şi uretroscopie, rezolvarea a fost prin incizia colului cu cuţitul Coolings.

Hematuriile tardive întâlnite la 4 bolnavi, câte 2 din fiecare grupă, s-au datorat ţesutului adenomatos restant, după o rezecţie insuficientă. Remediul a fost o rerezecţie - evoluţia fiind favorabilă.

Retenţia de urină am găsit-o într-o proporţie dublă la cei rezecaţi clasic faţă de rezecţia în hipopresiune. Ea s-a datorat tot unor rezecţii insuficiente şi la toate cazurile am efectuat o rerezecţie.

Stenozele de meat uretrale sunt dese, dar din fericire, rezolvarea este simplă, prin meatotomie.

Stricturile uretrale postTURP, traduse prin scăderea progresivă a calibrului jetului urinar şi apariţia unei îngustări a calibrului uretrei, la uretrografie, s-au rezolvat prin uretrotomie optică.

O complicaţie deosebită am avut la un bolnav operat în hipopresiune care s-a prezentat după 2 luni de la rezecţie cu o formaţiune tumorală în hipogastru, fără semne inflamatorii. Examenul ecografic a exclus un glob vezical, iar examenul baritat al colonului - o tumoră la acest nivel. După o pregătire preoperatorie s-a practicat o explorare chirurgicală, găsindu-se un abces în spaţiul Retzius care s-a evacuat. S-a drenat cu trei tuburi de dren: prevezical şi 2 latero-vezicale, evoluţia fiind spre vindecare.

CONCLUZII

1. Transuretrorezecţia de prostată, cu toate că oferă un câmp vizual larg pentru hemostază, nu este scutită de accidente hemoragice prin redeschiderea unei artere. Rezolvarea impune decaiotare şi coagularea vasului arterial.
2. TURP în hipopresiune oferă avantajul unei hemostaze directe, mai riguroase decât TURP clasică, prin vizibilitatea mai bună oferită de spălarea continuă a câmpului operator.
3. TURP în hipopresiune elimină timpii de golire vezicală, crescând în acest mod posibilitatea rezecţiei unei cantităţi crescute de ţesut prostatic în unitatea de timp şi, implicit, realizarea unor rezecţii complete.
4. Retenţiile de urină şi hemoragiile tardive sunt în procent mai mic la TURP în hipopresiune decât la TURP clasic.
5. Consecinţele obstructive: stenoza de col vezical, strictura de uretră şi stenoza de meat uretral postTURP sunt întâlnite la ambele tipuri de rezecţie şi necesită corecţie chirurgicală.
6. Complicaţiile infecţioase trebuie evitate prin măsuri de asepsie severe, iar odată declanşate, necesită tratament intensiv antibiotic.
7. Urmărirea permanentă postTURP în hipopresiune poate evita formarea colecţiilor prevezicale prin părăsirea sediului vezical de către tubul de dren şi acumularea de lichid de lavaj prevezical.
8. Apariţia chiar asimptomatică a unei formaţiuni tumorale hipogastrice a TURP în hipopresiune ne poate sugera formarea unui abces de Retzius. Această complicaţie este specifică numai TURP în hipopresiune.

BIBLIOGRAFIE

1. Nicolescu D., *Bazele chirurgiei endourologice*, Ed. Eurobit, Timişoara 1997.
2. Matonscheck E., *Urologic Endoscopic Surgery*. Edit. Decker BC, Toronto, Philadelphia.
3. Mebust W.K., Haltgrewe H.L., Cockett A.T.K., Peters P.C., Transurethral prostatectomy. Immediat and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients, *J Urol*, 1989, 141, 243-247.
4. Proca E., Sinescu I., Iliescu L, Calomfirescu N., Glük G., Comentarii clinice şirezultate tardive ale rezecţiei endoscopice pentru adenom de prostată, *Rev. Română de Urologie*, 1994, I.2, 101-107.
5. Reuter H.J., Die permanente TUR under physiologischen Blasendruck, *Urologe A*, 1974, 13, 114-119.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ ÎN COLECISTOPATIILE NELITIAZICE

C. Bradea, D. Niculescu, C. Pleşa, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Dana Mihăilă, V. Filip
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Clinica I Chirurgie

LAPAROSCOPIC CHOLECISTECTOMY IN ALITIAZIC CHOLECISTOPATHIES (Abstract): We made a study in 1st Surgery Clinic of Iassy between March 93 - November 98, with 2246 laparoscopic cholecistectomies. The reason was to define the place and role of laparoscopy in alitiazic cholectistopathies (81 cases). In the same period were operated clasically 888 calculous cholecistitis and 38 alitiazic cholecistitis. The laparoscopy has a major role in diagnosis to the patiens with many abdominal simptoms. We discovered pericholecistic adherences, hepatic cirosis, acute appendicitis, etc. Sometimes, the laparoscopy was made for «second look» after surgical treatment for neoplasia, the methastatis diagnosis, for tumors visibles echographically. In many situations the laparoscopic cholecistectomy may be considered like a preventive operation. The easy postoperative evolution is an argument to enlarge the indication for laparoscopic cholecistectomy in alitiasis cholecistitis. **Key words**: LAPAROSCOPY, CHOLECISTECTOMY, ALITIAZIC CHOLECISTITIS.

INTRODUCERE

O dată cu aplicarea la om a laparoscopiei intervenţionale în 1973 (N. Manhes - salpingectomia) şi a colecistecomiei laparoscopice (Ph. Mouret - 1987), s-au îmbinat rolurile de diagnostic şi tratament ale laparoscopiei. Aceasta se constată şi în cazul *colecistopatiilor nelitiazice*, capitol complex ce include atât leziuni anatomo-patologice clar definite cât şi unele sindroame morfo-funcţionale cu exprimare predominant clinică (2, 3, 4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat în perioada martie 1993 - noiembrie 1998. S-au efectuat 2246 colecistectomii laparoscopice din care 81 colecistite nelitiazice, după metoda americană, de către o echipă formată din doi chirurgi cu 3 sau 4 trocare. În acelaşi timp s-au operat *la cer deschis* 888 colecistite calculoase şi 38 colecistite alitiazice. Este evidentă evoluţia preferinţelor atât ale chirurgilor cât şi ale pacienţilor pentru metoda laparoscopică. Practic, colecistectomia clasică îşi mai găseşte indicaţia doar în contraindicaţiile şi conversiile colecistectomiei laparoscopice (9, 10, 11).

REZULTATE

Studiul retrospectiv efectuat pe materialul scris din *dosarul* bolnavilor cu colecistopatii nelitiazice, a evidenţiat o multitudine de date interesante:

Date generale

Majoritatea bolnavilor au fost de sex feminin (75%). Proporţia sexului masculin este mai mare decât în litiaza veziculară.

Vârsta

În ceea ce priveşte vârsta, cea mai reprezentativă este decada a V-a de viaţă (25%), datorită tratamentelor medicale îndelung repetate în lipsa unei indicaţii chirurgicale ferme.

Mediul de viaţă

Bolnavii din mediul rural se prezintă în număr mai mic cu această patologie (20%); nevroza digestivă este mai rară la acest grup de populaţie? Poate adresabilitatea şi drumul destul de încâlcit până în clinica noastră sunt răspunzătoare.

Anamneza

Declaraţiile bolnavului arată de obicei că primul simptom este durerea cu debut sub 1 an în 65% din cazuri, între 1-3 ani 20%, iar peste 3 ani (chiat 10 şi 20 ani) 15%. Marea majoritate a bolnavilor au fost un timp sub observaţia şi tratamentul medicului internist, 15% din cazuri fiind chiar transferate în serviciul nostru din clinici medicale, iar alţi 15% tributari peste 2 ani de zile unor tratamente conservatoare.

Durerea a avut sediul în hipocondrul drept în 85% din cazuri, difuz abdominal 10%, sau în abdomenul superior 5%. Iradierea a fost dorsală (40%), spre umărul drept (45%), spre stânga (5%), în fosa iliacă dreaptă (5%), spre epigastru (5%).

Simptomele asociate: greţuri (40%), vărsături (45%), gust amar (33%), balonări postprandial precoce (20%), intoleranţă alimentară (15%), cefalee (5%), fatigabilitate (5%) - întrunesc caracterele sindromului dispeptic biliar, uneori datorat şi afecţiunilor asociate.

Colicile biliare sunt semnalate în 20% din cazuri, calmate temporar de tratament medical. Dintre antecedentele colaterale remarcăm prezenţa ulcerului duodenal (5%), a HTA (10%), astmului bronşic (5%).

Antecedentele personale sunt reprezentate de: apendicectomie (40%), histerectomie (20%), hepatită cronică (15%), gastroduodenită (10%), dischinezie biliară (10%), reflux gastroesofagian (5%), colită (5%), HDS (5%), litiază renală operată (5%), cezariană (5%). Se remarcă o bogată patologie ce poate aduce semne şi simptome dificil de disociat de cele ale unei colecistopatii.

Examenul local

Se remarcă manevra Murphy pozitivă în 33% din cazuri. În situaţiile în care examenul local a evidenţiat prezenţa circulaţiei colaterale, a hepato-splenomegaliei şi ascitei, indicaţia a fost pusă datorită caracterului acut al colecistitei (1).

La examenul general se decelează boli asociate sau tare ce influenţează starea de sănătate a organismului: ciroză hepatică (15%), alcoolism (10%), fumat (10%), infecţie urinară (10%), cardiopatie ischemică (10%), HTA (10%) (7).

Scorul ASA a fost bun la majoritatea bolnavilor (II - III) (11).

Constatările intraoperatorii

În experienţa noastră, explorarea laparoscopică, ca prim timp al colecistectomiei, constituie o importantă completare a diagnosticului, multe din elementele astfel descoperite nefiind consemnate în ansamblul dignosticului preoperator. Astfel au fost decelate intraoperator: aderenţe periveziculare (chiar 2 cazuri de plastron), cu două conversii spre chirurgica clasică, ciroză hepatică (3%). Nu s-au confirmat chisturi hepatice *văzute* echografic. S-a depistat o tumoră hepatică de 3 cm pe faţa inferioară (hammartom - s-a extirpat) şi nu s-a confirmat litiaza descrisă prealabil echografic în 25% din cazuri.

De asemenea, s-au efectuat 2 laparoscopii cu importanţă diagnostică pentru neoplasm de sân concomitent şi una pentru *second look* după operaţia Wertheim.

Substratul morfo-lezional vezicular a fost reprezentat de colesteroloza veziculară prezentă în 43% din cazuri, septul vezicular simplu sau dublu în 8% din cazuri (mult mai puţin frecvent decât în imaginile echografice).

Calea biliară principală, când a fost vizibilă, avea un calibru normal, cisticul în *gât de lebădă* a fost remarcat în 2 cazuri, iar în majoritatea cazurilor aderenţele periveziculare s-au prelungit cu pedicula cistică. În două cazuri s-a remarcat că artera cistică bilocula colecistul, dând o falsa impresie de sept.

Microscopic au fost consemnate colecistite atrofice ulcerate sau hipertrofice polipoide, modificări microscopice patologice prezente în toate cazurile (5, 6).

Evoluţia

Evoluţia postoperatorie a fost în general bună, fără complicaţii majore şi decese.

Durata de spitalizare a fost mai lungă decât cea consemnată de literatura de specialitate, în principal pe seama spitalizării preoperatorii determinată de dotarea insuficientă cu truse laparoscopice, în raport cu solicitarea. Insuficienta urmărire medicală în sistemul ambulator (medic de familie, sistem de dispensarizare) ne-a obligat la prelungirea spitalizării postoperatorii cu 1-2 zile.

Urmărirea la distanţă a cazurilor este un capitol la care ne recunoaştem deficitari, bolnavii revăzuţi fiind cu evoluţie postoperatorie bună, sau în câteva cazuri prezentându-se pentru acuze legate de alte afecţiuni asociate (8).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Indicaţiile colecistectomiei laparoscopice în afecţiunile nelitizice ale veziculei biliare se concretizează în următoarele ipostaze:

- complicaţii inflamatorii acute;
- sindrom dureros dispeptic de tip biliar refractar la tratamentul medical, în prezenţa unei documentaţii imagistice ce sugerează: colesteroloză, malformaţii, cistosifopatii (10, 11);
- în vezicula cu polipi, putem considera colecistectomia laparoscopică ca având un caracter profilactic degenerării ulterioare posibile (3).

Laparoscopia, în cadrul diagnosticului de colecistopatie nelitiazică, un diagnostic nesigur, pus uneori prin excludere, are un mare aport în găsirea adevăratei cauze răspunzătoare de simptomele bolnavului (9). La acestea se adaugă beneficiul explorării laparoscopice în unele cazuri care au aceste indicaţii (*second look* post status neoplazic, hepatopatii, sindrom aderenţial) (10).

Laparoscopia constituie şi metodă de rezolvare concomitentă a unor leziuni asociate, deseori incriminate şi simptomatic (aderenţe, chisturi hepatice primitive, apendicită) (11).

Benignitatea intervenţiei, evoluţia postoperatorie excelentă şi spitalizarea minimă sunt argumente pentru lărgirea indicaţiei colecistectomiei laparoscopice în colecistopatiile nelitiazice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackerman A.J., Diverticulosis of the Gallbladder, *Am J Surg*, 1948, 45, 1, 30-40.
2. Akerlund, Intramural Small-cystic. Diverticulosis of the Gallbladder, *Acta Radiologica*, 1950, 14, 1, 15-23.
3. Albot G., Vesicule freise et cystite, *Sem Hop*, 1959, 13, 2, 21-26.
4. Arianoff A.A., Les colecistoses, *Acta Gastro-enterologica-Belgica*, 1961, 15, 12, 55-61
5. Barraya L., La region oddienne, anatomie milimetrique, *Presse Med*, 1971, 17, 31, 16-23.
6. Cârstea M., *Colecistoze nelitiazice*, Ed. Medicală, 1977, 101-107
7. Chifan M, Strat V., Târcoveanu E. et al, Colecistozele, probleme de diagnostic şi tratament, *Rev Med Chir*, 1991, 95, 3, 151-155.
8. Cuschieri A., Berci G., *Laparoscopic Biliary Surgery*, 2th Edition Blackwell Publications, Oxford, 1992, 69-143.
9. Duca S., Laparoscopic Cholecistectomy, *Rom J GE*, 1993, 15, 2, 61-66.
10. Dubois, *Cholecistectomie coelioscopique, La chirurgie digestive par voie coelioscopique*, Ed. Maloine, Paris, 1994, 70-102.
11. Târcoveanu E., Valoarea colecistectomiei laparoscopice în tratamentul colecistopatiilor, *Rev Med Chir*, 1995, 99, 3, 31-34.

NOUTĂŢI

TERAPIA FOTODINAMICĂ A ESOFAGULUI BARRETT NU DETERMINĂ DISPARIŢIA LINIILOR CELULARE CU ANOMALII GENETICE

Tratamentul fotodinamic cu Argon Beam este o modalitate terapeutică recent folosită în esofagul Barrett. 179 pacienţi supuşi acestui tratament au fost urmăriţi bioptic pe un interval mediu de 32+/-2 luni. La trei dintre ei, cu ameliorare a gradingului displaziei post-terapie, urmăriţi un timp mai îndelungat, s-a constatat că această ameliorare histologică a dispărut în timp fiind înlocuită cu un grad crescut de displazie. Analiza genetică a prelevatelor bioptice au arătat că, clonele de celule alterate genetic persistă după intervenţia terapeutică, sugerând menţinerea poteţialul evolutiv spre displazie severă şi respectiv adenocarcinom (Krishnadath K., Wang K.K., Taniguci K., Persistent genetic abnormalities in Barrett Esophagus after photodynamic therapy, *Gastroenterol*, 2000, 119, 624-630).

Vasile Drug

BACTERIE NON-PATOGENĂ : FACTOR PROTECTOR ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

În numărul din septembrie al revistei Science, Neish şi col. au identificat o tulpina non patogenică de Salmonella care interacţionând cu un model de epiteliu intestinal a blocat reacţia inflamatorie. Acest mecanism de toleranţă ar putea avea un rol fundamental în patogenia bolilor inflamatorii intestinale precum şi în infecţiile intestinale. (Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al, Prokaryotic Regulation of Epithelial Responses by Inhibition of I kappaB-alpha Ubiquitination, *Science*, 2000, 289(5484), 1560-1563).

Vasile Drug

TRATAMENTUL PALEATIV CHEMOTERAPIC AL CANCERULUI COLO-RECTAL ÎN STADIU AVANSAT ÎMBUNĂTĂŢEŞTE SUPRAVIEŢUIREA CU 3,7 LUNI

„Colorectal Cancer Collaborative Group" a publicat recent în numărul din 2 septembrie a British Medical Journal rezultatele unei meta-analize cuprinzând 13 trialuri randomizate cu 135§ pacienţi cu cancer colorecral aflaţi în stadiu avansat (extensie avansată sau metastaze). Chemoterapia paleativă efectuată în principal cu 5-Fluoro-Uracil a îmbunătăţit supravieţuirea în 16% din cazuri atât la 6 luni cât şi la 12 luni. Aceste date au fost consistente pentru grupele de vârstă < 50 ani, 50-64 ani şi >64 ani, indiferent de calea de administrare. Cele mai multe trialuri au impus o limită de vârstă pentru includere, deşi afecţiunea este mai frecventă în la vârste avansate. Editorialul publicat în aceeaşi revistă concluzionează că tratamentul paleativ chemoterapic trebuie oferit tuturor pacienţilor cu cancer colo-rectal avansat. (Colorectal Cancer Collaborative Group, Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2000, 321, 531-535).

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

ULCERUL MARJOLIN DEZVOLTAT PE CICATRICI POSTCOMBUSTIONALE - AFECŢIUNE VINDECABILĂ, DAR NEGLIJATĂ

D. Pieptu, Şt. Luchian, M. Copăceanu, M. Popa, M. Hriscu, C. Stătescu
Universitatea de Medicina si Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă

MARJOLIN'S ULCER ON BURN SCAR, A CURABLE BUT NEGLECTED DISEASE (Abstract): We discuss 9 consecutive carcinomas developed on postburn scars. Our interest was focused on surgery, reccurence, metastasis and long-term survival. The delay between burn trauma and the first clinical manifestation was 25-63 years. The most common localisation was in the limbs (10). Two cases presented with visceral metastasis. We performed either wide excision and grafting (5) or amputation (5). From the anatomo-pathological stand point we encountered 8 SCC and 1 BCC. In 6 cases we had no local recidive or metastasis. One presented a local recidive. There were two deaths - lung metastasis and „spontaneous" rupture of invaded axilary artery. The Marjolin's ulcer has a low incidence because of the patient's poor education. The prophylactic attitude is optimal. We favour early excision - grafting of the deep burns, long-term follow-up, excision and grafting of unstable areas (joint area, depigmented regions, chronic ulcers). The optimal surgical technique is excision followed by skin grafting since it allows early detection of the reccurence. **Key words**: CARCINOMA, BURN SCAR, TREATMENT

INTRODUCERE

Cu toate că asocierea dintre cicatricile postcombustionale şi cancer a fost recunoscută de către Celsus (3, 9), prima descriere a unei tumori apărute pe cicatrice postcombustională aparţine lui Jean Nicolas Marjolin în 1828 (3, 9). Ulterior, De Costa, foloseşte denumirea de «ulcer Marjolin» referindu-se la tumori apărute pe ulcere ale membrelor inferioare. Astăzi, termenul este folosit ca denumire generică pentru tumorile maligne apărute în asociere cu leziuni cronice : cicatrici postcombustionale, ulcere varicoase, escare de decubit, fistule urinare, sinus pilonidal, sinus osteomielitic, gome, cicatrici postiradiere, cicatrici după vaccinare pentru variolă.

Deşi boala este considerată rară, incidenţa exactă la noi în ţară nu este cunoscută datorită lipsei de educaţie a populaţiei şi de sensibilizare a medicului de familie. În literatură au fost vehiculate variate estimări : 2 % din carcinoamele spinocelulare şi 0,5% din cele bazocelulare (9), 1,2% din toate cazurile de cancere ale pielii (9) sau 6,8 % din toate carcinoamele spinocelulare (4,9).

Clinica de Chirurgie Plastică constituie punctul de concentrare a două categorii de pacienţi - cei cu arsuri mari şi cei cu tumori cutanate sau ale carcasei. În acest context, considerăm că aici ar trebui regăsite în vederea curei chirurgicale cele mai multe cazuri de carcinoame dezvoltate pe cicatrici postcombustionale. Scopul studiului nostru a fost de a analiza evoluţia pacienţilor cu această afecţiune.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul retrospectiv a luat în considerare cele 9 cazuri consecutive de carcinoame dezvoltate pe cicatrici postcombustionale tratate de aceeaşi echipă chirurgicală (SL, DP) pe parcursul unei perioade de 12 ani (1985-1997).

Au fost analizate localizarea, tratamentul iniţial al arsurii, perioada de latenţă, intervalul de la debutul clinic al dezvoltarii tumorale până la cura chirurgicală, tipul intervenţiei chirurgicale şi concordanţa între examenul clinic şi cel anatomo-patologic.

Au interesat în mod special apariţia recidivei şi supravieţuirea la distanţă raportate la datele clinice iniţiale. Evaluarea s-a făcut la intervale cuprinse între 2 şi 10 ani.

REZULTATE

Rezultatele obţinute în studiul nostru sunt cuprinse în tabelul alăturat (tabelul I).

Perioada de latenţă a fost cuprinsă între 25-63 ani. La nici unul dintre cazuri nu se practicase iniţial tratamentul chirurgical corect al arsurii profunde (excizie - grefare precoce). Pacienţii s-au prezentat la noi la un interval cuprins între 3 luni şi 5 ani de la debutul clinic al tumorii.

Localizarea tumorală a fost preponderent la membre (8 cazuri - 5 toracic, 3 pelvin) şi, dintre acestea, jumătate (4 situaţii) au fost centrate la nivelul pliurilor de flexie.

Forma anatomo-clinică a fost fie de tip ulcerativ (6 cazuri), fie de tip ulcero-vegetant (3 cazuri). Metastazele viscerale s-au depistat la 2 pacienţi, la nivel pulmonar.

Opţiunea chirurgicală a variat între excizie urmată de grefare (4 cazuri) şi amputaţie de necesitate, datorată invaziei tumorale la nivel osos sau vascular (4 cazuri). Un caz, în care s-a remarcat infiltrarea pachetului vasculo-nervos axilar, a impus limitarea intervenţiei la biopsie.

Examinarea anatomo-patologică a evidenţiat prezenţa carcinomului bazocelular într-un singur caz. Restul de 8 cazuri au fost carcinoame spino-celulare.

În 6 cazuri evoluţia a fost favorabilă. Aceştia nu au prezentat recidive locale sau la distanţă. La 4 dintre ei, intervenţia a constat în excizie urmată de grefare, iar în 2 cazuri am efectut amputaţie de necesitate.

Unul din cazuri a prezentat o evoluţie complicată cu recidivă locală. Pentru carcinomul aflat în regiunea poplitee s-a tentat iniţial excizie cu secţionarea bridelor retractile şi grefare. La 3 luni, când se constată recidiva ulceraţiei şi metastaze pulmonare, se reintervine şi se observă invazia tumorală a tecii vaselor poplitee şi a capsulei articulare a genunchiului ceea ce obligă la practicarea amputaţiei de necesitate. La doi ani de la intervenţie nu sunt semne de recidivă locală.

Au fost 2 decese, unul a 7-a zi postoperator, prin insuficienţă respiratorie (pacientul cu metastază pulmonară), celalalt, la 3,5 luni postoperator, prin hemoragie fudroiantă datorată rupturii arterei axilare invadate tumoral.

TABELUL I

Carcinoame dezvoltate pe cicatrici postcombustionale - date sintetice

Nr	Ani / sex	Latenţă	Latenţă operaţie	Regiune	Invazie locală	Meta	Histo	Tehnică	Evoluţie
1	57 m	45 ani	2 ani	Toraco-brahial	pv axilar	-	CS	Biopsie	Deces 3 l
2	46 f	42 ani	3 luni	Antebraţ	-	-	CS	Grefă	Vindecare
3	55 m	40 ani	2 ani	Antebraţ	-	Pulmo	CS	Amputaţie	Deces 7 z
4	33 f	25 ani	5 ani	Şold	-	-	CB	Grefă	Vindecare
5	67 f	63 ani	3 luni	Mână	-	-	CS	Grefă	Vindecare
6	60 m	50 ani	6 luni	Lombar	-	-	CS	Grefă	Vindecare
7	67 m	25 ani	5 ani	Gambă	Tibie	-	CS	Amputaţie	Vindecare
8	69 m	40 ani	2 luni	Mână R5	-	-	CS	Amputaţie	Vindecare
9	49 m	30 ani	1 an	Popliteu	pv popliteu	Pulmo	CS	Amputaţie	2 ani

DISCUŢII

Mecanismul cert al degenerării maligne în cicatricea postcombustională nu este cunoscut şi, ca urmare, au fost propuse diverse teorii :

- orice cicatrice cutanată care este subiectul unei ***iritaţii cronice*** are un potenţial crescut pentru degenerare malignă (Glover 1949, cit. 9) ; incidenţa mai mare pe cicatricile situate la nivelul articulaţiilor, supuse unui stress mecanic frecvent (Nancarrow 1983, cit. 13), ar veni în sprijinul acestei teorii ;
- ***vindecarea iniţială întârziată*** şi instabilitatea cicatricii sunt importante în producerea cancerelor (Treves 1930, cit. 9) ; scăderea vascularizaţiei locale şi a rezistenţei epiteliului sunt incapabile a se împotrivi efectelor carcinogenelor ;
- ***inflamaţia*** şi exsudatele produse de factorii endogeni de creştere pot acţiona drept co-carcinogene la persoanele susceptibile genetic (Menkin 1960, cit. 12) ;
- ***infecţia*** poate servi ca factor co-carcinogen pentru ţesutul cicatricial sau să sensibilizeze epiteliul (Engler 1964, cit. 12) ;
- ***produşii rezultaţi din pielea arsă***, asemănători gudronului au potenţial carcinogen (Kennaway 1930, cit. 13) ;
- ***statusul imunologic al ţesutului pericicatricial*** predispune la degenerare malignă (Castillo 1968, cit. 2) ; absenţa drenajului limfatic, datorată obliterării limfaticelor, permite întârzierea semnificativă în recunoaşterea imunologică, iar răspunsul imunologic antitumoral este sărac (Fishman 1991, cit. 2) ;
- ***alterarea AND*** determinată de leziunea termică (Clairmont 1979, cit. 2) ;
- ***colagenul tip VI apărut in cicatrice*** prin reacţia imunologică determinată (Ac anticolagen tip VI) poate fi în corelaţie cu dezvoltarea tumorii în cicatrice (2).

Cunoaşterea «principiilor» tratamentului empiric tradiţional al arsurilor în Romania, precum şi a realităţii că există medici ce adoptă sistematic, în cazul arsurilor profunde, tratamente care «stimulează epitelizarea» timp de luni de zile, ne face să credem că primele patru teorii patogenice enumerate au un câmp larg de desfăşurare în ţara noastră. Cazuistica prezentată nu ilustrează acest lucru deoarece nu am putut lua în considerare decât pacienţii care au acceptat intervenţia chirurgicală. În fapt, considerăm că sunt multe alte cazuri ce nu pot fi cuprinse în statistici :

- pacienţi cu leziuni cronice, neglijate, ce nu se adresează niciodată medicului
- pacienţi incorect diagnosticaţi, aflaţi sub îngrijirea unor «specialişti» cu diverse tratamente miraculoase ;
- pacienţi corect diagnosticaţi, corect îndrumaţi, dar care refuză tratamentul chirurgical.

Pentru toate aceste categorii trebuiesc create programe de depistare activă şi de educaţie adresate atât populaţiei cât şi medicului de familie.

Mai mult, am întalnit cu surprindere şi situaţii de medici/chirurgi care consideră ulcerul Marjolin drept o stare precanceroasă, doar potenţial transformabilă într-un carcinom bazocelular sau, în caz nefavorabil, spinocelular. Avem convingerea că, în aceste situaţii, tratamentul, nerespectând principiile oncologice elementare, este suboptimal.

După cum se remarcă şi în cazuistica noastră, ca şi în literatură, din punct de vedere anatomo-patologic, cel mai frecvent a fost depistat carcinomul spinocelular. Al doilea ca frecvenţă a fost carcinomul bazocelular (Treves, cit. 9) ce apare după arsuri superficiale în care foliculii piloşi şi glandele sebacee sunt intacte (Horton 1958, cit. 3). Deşi noi nu am găsit, au mai fost raportate : melanom, sarcom osteogenic (Drut 1975, cit. 9), fibrosarcom, adenocarcinom, liposarcom, carcinom *in situ* (boala Bowen) (7). Se descriu şi cazuri de apariţie pe cicatricea postcombustională a unui dublu cancer : melanom malign şi carcinom spinocelular (Novick 1977, Muhlemann 1982, cit. 10).

Se estimează că perioada de latenţă (de la arsură la debutul cancerului) este variabilă, cu limite extrem de imprecise. Este invers proporţională cu vârsta pacientului în momentul accidentului. Nu este clar dacă acest lucru se datorează mecanismelor locale sau mecanismelor de apărare reduse ale gazdei (Nancarrow 1983, cit. 13). Vârsta pielii şi expunerea anterioară la factorii din mediu, schimbă susceptibilitatea la factorii carcino-genetici. Cancerele dezvoltate după o perioadă de latenţă de 1 an sau mai puţin, sunt un fenomen rar (Aarons 1965, cit. 10).

Cancerele apar în zonele de arsură profundă şi au predilecţie pentru extremităţi, mai ales pentru pliurile de flexie ale articulaţiilor, unde suportul vascular este scăzut şi traumatismele sunt mai frecvente. Acest lucru este în contrast cu distribuţia obişnuită a carcinomului spinocelular, care apare pe faţă şi gât în 90% din cazuri (8).

Semnele şi simptomele asociate cu dezvoltarea cancerului includ: modificări de culoare, procese vegetante cu creştere extensivă, erodare explozivă cu eliminarea unei secreţii fetide, nodul solitar cu rată înaltă de creştere (11). Uneori semnele locale pot mima o leziune infecţioasă, care ne îndepartează de diagnosticul de cancer. Se pot găsi adenopatii ale ganglionilor limfatici regionali şi metastaze la nivelul creierului, ficatului, rinichiului şi plămânilor. Cea mai înaltă rată a metastazelor apare în cazul tumorilor situate la nivelul membrelor inferioare.

Carcinomul dezvoltat pe cicatrici postcombustionle beneficiază de măsuri profilactice extrem de simple şi eficiente. O vindecare rapidă, prin epitelizare spontană în 2 săptămâni a arsurilor superficiale, şi prin excizie - grefă precoce, în cazul arsurilor profunde, constituie esenţa tratamentului. După vindecarea iniţială, trebuie acordată atenţie cicatricilor neregulate, înfundate care au acumulat substanţe străine, cicatrici pe bride plasate în zonele de flexie articulară, ariilor cicatriciale instabile, ulcerate sau acromice. Toate acestea beneficiază de tratament chirurgical profilactic - excizie urmată de reconstrucţie cu lambou sau grefă. În seria noastră, nici unul dintre pacienţi nu a beneficiat nici de tratamentul primar chirurgical adecvat, nici de dispensarizare corectă şi completă.

Odată tumora dezvoltată, tratamentul chirurgical curativ impune excizia (rezecţia) cu o limită de 2 cm dincolo de marginile tumorii. Din nefericire, în cele mai multe cazuri, marginile tumorii sunt greu de apreciat. În profunzime, excizia în ţesut sănătos este, de obicei, suficientă pentru carcinoame. Deşi evaluarea radicalităţii actului chirurgical pe secţiuni congelate extemporaneu are limite (mai ales la os), metoda trebuie adoptată, la fel ca în toate exciziile cu caracter oncologic (6).

Acoperirea defectelor restante poate fi făcută prin diverse metode de chirurgie plastică. Opiniem că, de cele mai multe ori, grefa de piele liberă reprezintă soluţia optimă, chiar dacă mai puţin «elegantă». Grefa oferă un grad sporit de siguranţă pentru că permite observarea recidivei locale în câteva săptămâni. Plastiile cu lambouri, deşi prezintă avantaje de ordin estetic şi (uneori) funcţional, pot masca primele etape de dezvoltarea ale recidivei până în momentul în care un nou gest chirurgical devine tardiv (5). Considerăm că, dacă aspectul estetic este important, după o perioadă de cel puţin un an în care recidiva e exclusă, orice grefă de piele poate fi îndepărtată şi înlocuită cu un lambou care să aducă ameliorarea cosmetică dorită.

Amputaţia este rezervată leziunilor profunde, care se extind la os, la cavitatea articulară, sau la pachetele vasculo-nervoase ca şi pentru tumori recurente.

Necesitatea disecţiei ganglionilor regionali constituie un subiect controversat. Subscriem opiniei conform căreia disecţia este indicată primar, doar în prezenţa examenului

clinic/paraclinic pozitiv. Alţii consideră că o disecţie profilactică se impune, în special în cazul tumorilor cu risc crescut, cum sunt cele localizate la membrele pelvine (10).

Recurenţele apar în 98% din cazuri în primii 3 ani de la intervenţia chirurgicală. Ele includ atât recidive locale cât şi apariţia metastazelor ganglionare regionale sau la distanţă.

Prognosticul este legat de localizarea anatomică, gradul de extensie locală, prezenţa metastazelor şi respectarea limitelor de securitate oncologică.

Rata de supravieţuire în cazul leziunilor de la faţă, gât, extremităţi superioare este semnificativ mai bună faţă de cea a leziunilor prezente la extremităţile inferioare. Metastazele ganglionare sunt cel mai important factor prognostic (1). Pacienţii care supravieţuiesc 3 ani fără apariţia lor au prognostic bun.

CONCLUZII

Carcinomul dezvoltat pe cicatrici postcombustionale (ulcer Marjolin) este o afecţiune destul de rară, cu o incidenţă mascată, datorită lipsei de educaţie a populaţiei şi de sensibilizare a medicului de familie.

Conduita optimă este cea profilactică şi constă în tratarea corectă a arsurilor, în special a celor profunde. Chirurgicalizarea arsurii (excizie - grefare precoce) în defavoarea aşteptării epitelizării spontane este punctul esenţial al tratamentului. Practic, orice arsură care nu a epitelizat în 3 săptămâni (maxim!) trebuie operată (grefată).

Ulterior, după vindecare, sub dispensarizare periodică corectă, se impune excizia - grefarea etapizată a cicatricilor cu potenţial de modificare (pliuri de flexie, zone depigmentate, ulceraţii cronice). Depistarea în stadiul precoce al ulcerului Marjolin scade numărul amputaţiilor de necesitate precum şi posibilitatea recidivelor şi a metastazelor.

Intervenţia chirurgicală de elecţie rămâne excizia largă urmată de grefa de piele liberă despicată, deoarece permite depistarea rapidă a recidivei locale.

BIBLIOGRAFIE

1. Balakrishnan C., Metastatic adenocarcinom in a recent burn scar, *Burns*, 1994, 20(4), 371-372.
2. Boonpucknavig S., Immunological and immunopathological studies of patients with burn scar, *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1992, 75(S1), 20-24.
3. Chai J., Carcinoma arising from postburn scars, *Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns*, 1994, 10(3): 183-185.
4. Cason Ph.R., Robins P., Malignant tumors of skin, in McCarthy J.G. (ed), *Plastic Surgery*, WB Saunders Comp, 1990, Vol 5, 3728-3735.
5. Darzi M.A., Trapezius myocutaneous flap for reconstruction of a large scalp defect following the excision of postburn scar carcinoma, *Burns*, 1992, 18(5), 429-431.
6. Engrav L.H., Gottlieb J.R., A comparison of intramarginal and extramarginal excision of hypertrofic burn scars, *Plastic Reconstructive Surgery*, 1988, 81, 1, 40-45.
7. Florescu I., Postburn scars with carcinogenetic potential, *Romanian Journal of Plastic Surgery*, 1998, VII(1).
8. Grabb W. C., Basic techniques of plastic surgery, in Plastic Surgery, Grabb W.C., Smith J.W., (ed), Churchill Livingstone, 1980.
9. Liebau J., Scar carcinoma as a late complication after burns, *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*, 1995, 380(3), 158-161.
10. Mani M.M., Reconstruction of the burned lower extremity, *Clinics in Plastic Surgery*, 1992, 19(3), 693-703.
11. McGregor I., Fundamental techniques of Plastic Surgery, 1980.
12. Rockwell W.B., Cohen I.K., Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review, *Plastic Reconstuctive Surgery*, 1989, 84, 5, 827.
13. Ryen R.F., Liturin M.S., A new concept in the management of Marjolin's ulcer, *Annals of Surgery*, 1981, 193, 598.

NOUTĂŢI

DIAGNOSTICUL EMBOLIEI PULMONARE CU AJUTORUL ANGIOGRAFIEI COMPUTERIZATE COMPARATIV CU SCINTIGRAFIA PULMONARĂ VENTILAŢIE/PERFUZIE

Autorii compară puterea diagnostică în embolia pulmonară (EP) a angiografiei computerizate (Spiral CT Angiography, SCTA) faţă de scintigrafia pulmonară ventilaţie/perfuzie. Studiul s-a efectuat pe un lot de 216 pacienţi cu suspiciunea clinică de EP. Analiza dazelor a înregistrat o diferenţă semnificativă între cele două metode din punct de vedere al sensitivităţii, specificităţii, valoare prognostică, în favoarea SCTA. Autorii consideră că SCTA poate fi recomandat ca test de primă intenţie în depistarea riscului de apariţie al EP, înlocuind alte teste, printre care scintigrafia pulmonară, mai puţin performante (Blachere H., Latrabe V., Montaudon M., Valli N., Couffinhal T., Raherisson C., Leccia F., Laurent F., *Am J Roentgenol*, 2000, 174(4), 1041-1047.

Vasile Drug

EFECTUL UNEI SINGURE DOZE DE ESTROGEN P.O. ASUPRA FUNCŢIEI DIASTOLICE A VENTRICULULUI STÂNG ÎN CAZUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA FEMEIA LA CLIMAX

Autorii analizează efectul administrării acute de estrogeni asupra funcţiei diastolice a ventriculului stâng (VS) la paciente cu hipertensiune arterială (HTA) de climax asociată cu disfuncţie diastolică. Studiul are la bază principiul conform căruia supleerea hormonală la femeia la climax îmbunătăţeşte condiţia cardiovasculară, indiferent dacă se asociază HTA sau nu. Rezultatele obţinute arată că tratamentul hormonal nu influenţează frecvenţa cardiacă şi nici valorile TA, în schimb îmbunătăţeşte timpul de relaxare izovolumic la pacientele hipertensive cu disfuncţie diastolică (Fak A.S., Erenus M., Tezcan H., Caymaz O., Oktay S., Oktay A., Fertility & Sterility, 2000, 73(1), 66-71.

Vasile Drug

PROSTAGLANDINE ADMINISTRATE PER OS ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B ŞI C

Efectele citoprotective ale prostaglandinelor (PGE_2) au fost utilizate în prevenţia reactivării virusului B după transplantul hepatic. Acest studiu pilot a evaluat efectele administrării de PGE_2 în hepatita cronică virală B şi C. 17 pacienţi cu hepatită cronică B şi 15 pacienţi cu hepatită cronică C au primit 4 mg PGE_2 zilnic, timp de 6 luni. În cazul hepatitei B 8 pacienţi au rămas favorabil cu normalizarea transaminazelor, seroconversie în sistemul e şi lipsa replicării virale susţinută. În 14 din 15 pacienţi cu hepatică cronică C, ARN-ul viral a rămas detectabil şi transaminazele crescute. În concluzie PGE_2 a fost asociată cu lipsa susţinută a replicării virale în 47% din hepatitele cronice B, fără nici un efect benefic în hepatita cronică C (Hyman A., Yim C., Krajden M. et al, Oral prostaglandin (PGE_2) therapy for chronic viral hepatitis B and C, *J Viral Hepat*, 1999, 6, 329-336).

Cătălina Mihai

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

CORELAŢIA ÎNTRE LEZIUNILE PROLIFERATIVE BENIGNE ALE SÂNULUI (MASTOPATIA FIBROCHISTICĂ) ŞI APARIŢIA CARCINOMULUI MAMAR

Oana Alexa, Simona Stolnicu, Emöke Horváth, J. Jung
Universitatea de Medicină şi Farmacie Tg. Mureş
Facultatea de Medicină
Departamentul de Anatomie Patologică

THE RELATIONSHIP BETWEEN BENIGN PROLIFERATIONS OF BREAST (FIBROCYSTIC MASTOPATHY) AND THE APPEARANCE OF BREAST CARCINOMA (Abstract): Fibrocystic mastopathy (FM), a benign lesion, is considered by many author like a premalignant lesion. Breast carcinoma (CA) represents the most frequent female tumor and the second mortality cause through cancer, after the bronchopulmonar cancer. At the Department of Patology from Tg. Mureş, we selected 190 cases, for 10 month: 102 presented FM, 41 CA and 47 CA + FM. In every case, we have examinated 2 slides stained with HE. In difficult cases, we performed special staines (van Gieson, H - PAS, Alcian). We studied the pulmonar tumor, adjacent mammary tissue and axillar lymphonodes. The present data of literature and the experience of the Department of Pathology from Tg. Mureş showed a strong relationship between the presence of FM and the appearance of CA: both lesions have a common field of hormonal disfunction and intraductal and intralobular hyperplasia (an microscopic feature of mastopathy) increase the risk of CA. **Key words**: FIBROCYSTIC DISEASE, INTRADUCTAL HYPERPLASIA, BREAST CARCINOMA.

INTRODUCERE

Glanda mamară este o glandă sudoripară modificată, acoperită de piele şi ţesut subcutanat şi separată prin fascie de muşchiul pectoral. Unitatea funcţională a glandei este constituită din două părţi mari:

- unitatea terminală duct - lobul (UTDL);
- sistemul de ducte mari.

În jurul acestor structuri epiteliale există o componentă stromală hormono - dependentă (13).

Importanţa majoră a divizării ţesutului mamar în două componente mari constă în relaţia cu patologia acesteia. Aşa cum constată WELLINGS (18) şi AZZOPARDI (1), originea mastopatiei fibrochistice (MF) şi a majorităţii carcinoamelor (inclusiv cele numite „de tip ductal") este UTDL şi nu sistemul ductelor mari.

Atât ductele, cît şi lobulii sunt tapetaţi de două straturi celulare, situate pe o membrană bazală: un strat intern (epitelial) şi unul extern (mioepitelial).

Carcinomul mamar (CA) este cea mai frecventă tumoră malignă a femeii, a doua cauză de mortalitate prin cancer după cel bronho-pulmonar (10).

MF este o leziune benignă a sânului extrem de importantă datorită frecvenţei mari, abilităţii sale - prin unele subtipuri - de a simula CA (clinic, radiologic, macro- şi microscopic), precum şi relaţiilor sale cu CA. Numeroşi autori (7, 10, 11, 19) o consideră a fi o stare precanceroasă a glandei mamare, pe baza următoarelor considerente: ambele leziuni evoluează pe acelaşi teren de disfuncţie hormonală. Dezechilibrul dintre secreţia de estrogeni şi progesteron - în detrimentul progesteronului - care constituie substratul

MF, poate favoriza şi apariţia CA (în prezenţa şi a altor factori cancerigeni). În plus, MF - prin unele aspecte microscopice (hiperplazia epitelială atipică) - se poate ea însăşi transforma malign.

HAAGENSEN (4), studiind relaţia dintre MF şi CA, pe care o consideră cea mai acută problemă a patologiei mamare, are în vedere trei aspecte:

1. frecvenţa cu care CA este precedat în antecedente de MF diagnosticată (presupune o anamneză riguroasă);
2. frecvenţa cu care o MF dezvoltă în timp CA (la bolnave ţinute sub observaţie);
3. frecvenţa cu care sânul extirpat pentru CA prezintă MF (deci concomitenţa leziunilor).

Studiul nostru, efectuat pe o perioadă de 10 luni (01.07.1997 - 30.04.1998) urmăreşte ultimul aspect semnalat de HAAGENSEN.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am selecţionat un număr de 190 de cazuri din registrul Laboratorului de Anatomie Patologică din Tg. Mureş, pe o perioadă de 10 luni (01.07.1997 - 30.04.1998). S-au evaluat: tumora mamară, ţesutul mamar adiacent, limfonodulii axilari.

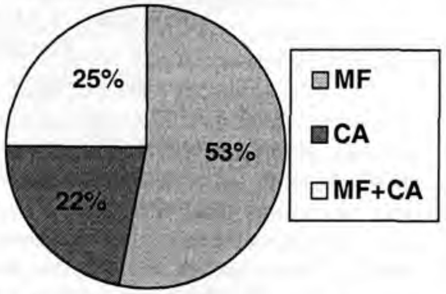
Fiecare piesă operatorie care conţinea o tumoră mamară primitivă, precum şi axila au fost fixate în formol 10 % timp de 24 de ore şi apoi prelevate de către un singur medic specialist (S.S.). În unele cazuri, medicul chirurg a solicitat examen extemporaneu (efectuat de acelaşi medic specialist - S.S.), pe baza căruia s-a decis în cazul tumorilor maligne, extirparea glandei mamare în întregime şi a ţesutului axilar.

Pentru demonstrarea concomitenţei dintre CA şi MF, în fiecare caz s-au prelevat câte două fragmente din ţesutul mamar adiacent tumorii. De asemenea, s-a prelevat un fragment de lambou cutanat şi unul din mamelon, iar în cazul axilei - fiecare nodul limfatic a fost inclus în parafină şi examinat (*chiar şi cei care macroscopic păreau normali*).

REZULTATE

Am selecţionat un număr de 190 cazuri de MF, CA, CA + MF.

Proporţia cazurilor din cele trei categorii patologice, evidenţiată în graficul 1 este următoarea: 53 % pentru MF, 22 % pentru CA şi 25 % pentru CA + MF.



Grafic 1. Proporţia cazurilor din cele trei categorii patogene

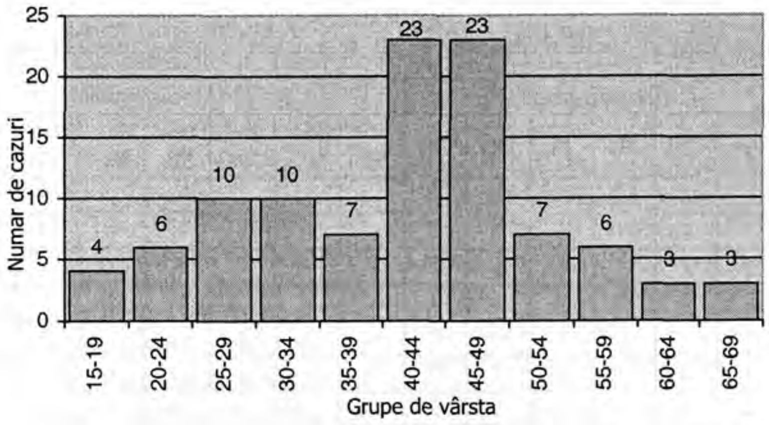
Limitele de vârstă între care s-au încadrat bolnavele din fiecare categorie au fost următoarele: 16-69 de ani pentru MF, cu o medie de 41 de ani; 37-82 de ani pentru CA, cu o medie de 60 de ani; 36-80 de ani pentru asocierea CA + MF, cu o medie de vârstă de 54 de ani. Aceste rezultate sunt sintetizate în tabelul 1.

TABELUL 1
Limitele de vârstă în care s-au încadrat bolnavele din cele trei categorii patologice

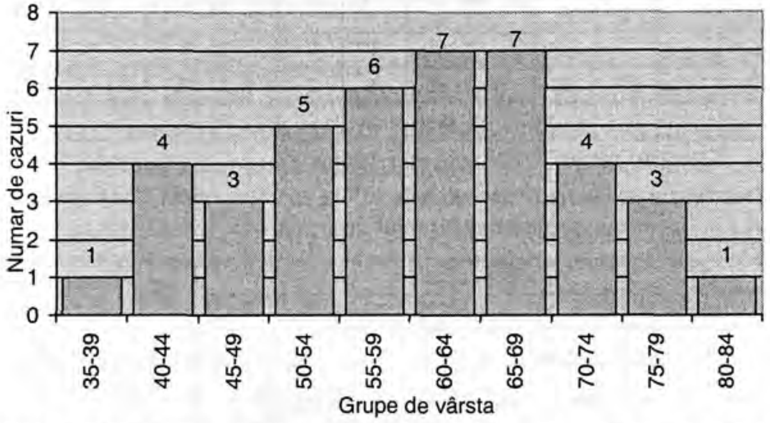
Specificări	MF	CA	CA+ MF
Durata observaţiilor	01.07.1997 - 30.04.1998		
Numărul de cazuri	102	41	47
Vârsta minimă (ani)	16	37	36
Vârsta maximă (ani)	68	82	80
Vârsta medie (ani)	41	60	54

Distribuţia pe grupe de vârstă în cadrul MF, CA şi a asocierii CA + MF este arătată în graficele 2, 3, 4.

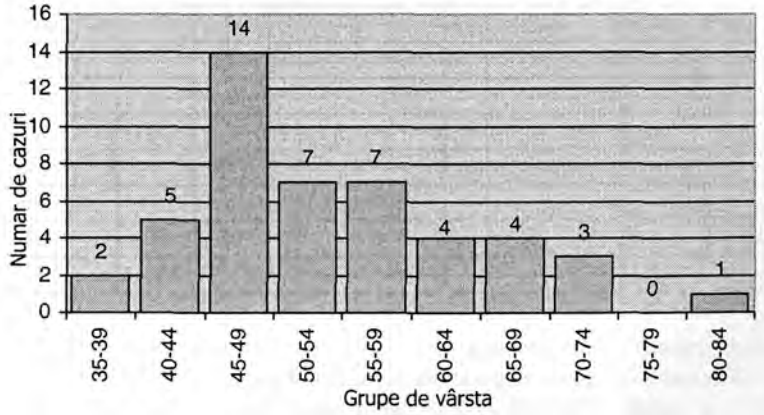
Cele mai numeroase cazuri de MF (grafic 2) s-au înregistrat la grupele de vârstă de 40-44 de ani şi 45-49 de ani, ambele grupe cu câte 23 de cazuri din totalul de 102 (respectiv 22,5 %). Frecvenţa cea mai mare a



Grafic 2. Distribuţia pe vârste a cazurilor de MF în evidenţa Spitalului Clinic din Tg. Mureş, în intervalul 01.07.1997-30.04.1998



Grafic 3. Distribuţia pe vârste a cazurilor de CA în evidenţa Spitalului Clinic din Tg. Mureş, în intervalul 01.07.1997-30.04.1998



Grafic 4. Distribuţia pe vârste a cazurilor de MF+CA în evidenţa Spitalului Clinic din Tg. Mureş, în intervalul 01.07.1997-30.04.1998

TABELUL 2A

Distribuţia pe vârste a cazurilor de MF în asociere simplă şi asociere dublă

Vârsta (ani)	Asociere simplă						Asociere dublă							
	As	Ii	Ma	Fi	Hei	Tot	As+ Ma	As+ Hei	Ii+ Hei	Ii+ Ma	Ma+ Hei	Ma+ Mfi	Fi+ Hei	Tot
15-19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
25-29	-	1	-	-	1	2	-	-	-	-	1	-	-	1
30-34	-	-	1	-	3	4	-	-	-	-	2	1	-	3
35-39	-	-	1	1	-	2	-	1	3	-	-	-	-	4
40-44	1	1	3	2	1	8	1	-	1	-	4	-	-	6
45-49	2	1	4	1	1	9	2	-	1	1	3	-	-	7
50-54	-	-	1	-	1	2	-	-	2	-	-	-	-	2
55-59	-	1	1	-	-	2	-	-	1	-	1	-	-	2
60-64	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
65-69	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2
Total	**3**	**4**	**13**	**4**	**8**	**32**	**4**	**1**	**8**	**1**	**11**	**1**	**1**	**27**
%	-	-	-	-	-	**31,4**	-	-	-	-	-	-	-	**26,5**

TABELUL 2B

Distribuţia pe vârste a cazurilor de MF în asociere triplă, fără asociere şi numărul total de cazuri MF

Vârsta (ani)	Asociere triplă				Fas	Număr total de cazuri MF	%
	As + Ma + Ii	As + Ma + Hei	Ii + Ma + Hei	Total			
15-19	-	-	-	-	4	4	4,0
20-24	-	-	-	-	5	6	5,9
25-29	-	-	-	-	7	10	9,8
30-34	-	-	-	-	3	10	9,8
35-39	-	1	-	1	-	7	6,9
40-44	1	3	2	6	3	23	22,5
45-49	-	1	3	4	3	23	22,5
50-54	-	-	2	2	1	7	6,9
55-59	-	-	-	-	2	6	5,9
60-64	-	-	1	1	-	3	2,9
65-69	-	-	1	1	-	3	2,9
Total	1	5	9	15	28	102	100
%	-	-	-	14,7	27,4	100	-

Notaţii :

As - Adenoză sclerozantă	Fi - Fibroză
Ii - Infiltrat inflamator	Hei - Hiperplazie epitelială intraductală
Ma - Metaplazie apocrină	Mfi - Modificări fibroadenomatoide
	Fas - fără asociere

CA (grafic 3) a fost înregistrate la grupele de vârstă de 60-64 de ani şi 65-69 de ani : câte şapte cazuri din totalul de 41, respectiv câte 17,1%. Asocierea CA + MF (grafic 4) a fost întâlnită cel mai frecvent la grupa de vârstă de 45-49 de ani, 14 cazuri dintr-un total de 47, adică 29,8%.

Cele 102 cazuri de MF au prezentat una sau mai multe din caracterele microscopice ale acestei leziuni descrise teoretic în „Discuţii şi concluzii". Asocierea simplă (un singur caracter microscopic), dublă (două caractere microscopice pentru aceeaşi leziune), triplă sau multiplă sunt redate în tabelul 2A şi 2B.

Cea mai frecventă asociere simplă este metaplazia apocrină (MA) (13 cazuri din 32), urmată de hiperplazia epitelială intraductală (HID) (8 cazuri) ; asocierile duble cele mai des întâlnite sunt MA-HID, şi infiltratul inflamator (II)-HID (8 cazuri) ; din categoria asocierilor triple, se remarcă II-MA-HID (9 cazuri din 15) şi adenoza sclerozantă (AS)-MA-HID (5 cazuri).

Din cele 102 cazuri de MF, 35 s-au asociat cu leziunea cea mai gravă (HID).

Din cele 41 cazuri de CA, **nici unul nu a fost in situ pur** (ductal sau lobular). Tipurile microscopice de CA ductal infiltrativ sunt redate în tabelul 3.

Am găsit trei cazuri de CA lobular infiltrativ, 19 cazuri de CA ductal infiltrativ. Cel mai frecvent CA ductal este CA de tip clasic (NOS) (9 cazuri din 19 de CA ductal infiltrativ).

Observaţie : Pentru definirea tipurilor microscopice de CA, s-a folosit clasificarea realizată de anatomo - patologii de la AFIP (1993).

Între cele *47 cazuri de CA + MF*, din punct de vedere al tipurilor microscopice de CA am găsit două cazuri de CA ductal in situ de tip papilar şi un caz de CA in situ la care nu s-a specificat tipul în buletinul histopatologic. **Nici unul din cazuri nu a fost de tip lobular in situ**. În cadrul celor 20 de cazuri de CA ductal infiltrativ, 14 cazuri erau de tip clasic (NOS).

Tipurile microscopice de CA sunt redate în tabelul 4.

TABELUL 3

Distribuţia pe vârste a cazurilor de carcinom mamar (CA) ductal după tipurile microscopice

Vârsta (ani)	**Tip microscopic ductal infiltrativ**								
	Sch	**Cls**	**Mcn**	**Crb**	**Crs + Sch**	**Sch + Sol**	**Cls + sch + Pap**	**Cls + Sch + Sol**	**Total ductal**
35-39	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40-44	-	1	-	1	-	-	-	1	3
45-49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-54	-	1	-	-	-	-	-	-	1
55-59	-	1	1	-	-	-	-	-	2
60-64	1	2	1	-	-	-	1	-	5
65-69	-	1	-	-	1	1	-	-	3
70-74	1	1	-	-	-	-	-	-	2
75-79	-	1	-	-	1	-	-	-	2
80-84	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Total	**2**	**9**	**2**	**1**	**2**	**1**	**1**	**1**	**19**
%	-	-	-	-	-	-	-	-	46,3

Notaţii : Sch - schiros ; **Cls** - clasic ; **Mcn** - mucinos ; **Crb** - cribriform ; **Sol** - solid ; **Pap** - papilar

TABELUL 4

Distribuţia pe vârste a cazurilor de CA+MF, după tipurile microscopice ale CA

Vârsta (ani)	Tipuri microscopice										Total număr de cazuri MF	%
	In situ			Infiltrativ						Combinat		
	Ductal		Total in situ	Ductal					Total infiltrativ			
	Pap	Fsp		Sch	Cls	Sch+ Cls	Sch+ Pap	Fsp				
35-39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4,3
40-44	2	-	2	-	-	-	-	-	-	3	5	10,6
45-49	-	-	-	-	8	-	-	-	4	6	14	29,8
50-54	-	-	-	1	2	2	-	1	4	1	7	14,9
55-59	-	1	1	-	1	-	-	1	2	4	7	14,9
60-64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	8,5
65-69	-	-	-	-	1	-	1	-	2	2	4	8,5
70-74	-	-	-	-	1	-	-	-	1	2	3	6,4
75-79	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
80-84	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	2,1
Total	**2**	**1**	**3**	**1**	**14**	**2**	**1**	**2**	**20**	**24**	**47**	**100**
%	-	-	6,4	-	-	-	-	-	42,6	51,0	100	-

Metastaze în limfonodulii axilari au fost diagnosticate la 28 de paciente (68,3%) din cele 41 cu CA şi în 33 de cazuri (70,2%) din cele 47 cu CA + MF.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

MF - denumită şi boala chistică, stare (état) fibrochistică, mastopatie chistică, mastită chistică, hiperplazie chistică, displazie mamară, boala RECLUS sau boala SCHIMMELBUSCH - este o leziune considerată de marea majoritate a autorilor o leziune frecventă şi strâns legată de apariţia CA. De aceea unii autori (7, 10, 11, 19) o numesc stare sau leziune precanceroasă. Ea poate apare la orice vârstă, dar mai frecvent între 25 şi 45 de ani, iar în apariţia ei un rol important îl joacă factorul hormonal.

Din punct de vedere *microscopic*, leziunea este formată din următoarele elemente: hiperplazia ductală (înmulţirea ductelor), formarea de chisturi (Fig. 1), metaplazia apocrină (apariţia unui epiteliu înalt, cilindric, unit stratificat, cu citoplasma abundentă şi acidofilă şi nucleu de dimensiuni medii, cu nucleol evident - asemănător glandelor sudoripare axilare - Fig. 2, 3) fibrozarea stromei, inflamaţia cronică, modificări fibroadenomatoide, hiperplazie epitelială.

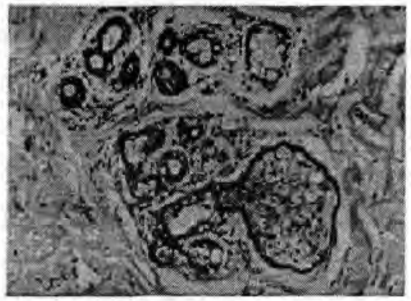


Fig. 1. Mastopatie fibrochistică (MF): chisturi cu lamprocite; HE

Hiperplazia epitelială (HE) intraductală (HID) sau intralobulară (HIL): constă în creşterea numărului de celule epiteliale, cu formarea - în interiorul ductului sau lobului - de punţi (Fig. 4), arcuri, fenestrări, cu persistenţa unui lumen primar sau cu formarea de lumene secundare (Fig. 5). HID poate avea aspect glomeruloid (Fig. 6) sau papilar (Fig. 7). Este cea mai importantă şi cea mai periculoasă componentă a MF, deoarece ajunsă într-un anumit stadiu, se pretează la confuzii cu CA şi pentru că, ea însăşi - în stadiul de atipie - se poate maligniza (16).

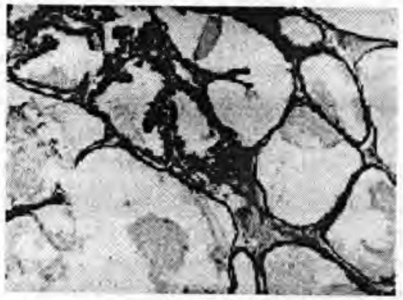


Fig 2. MF cu metaplazie apocrină; se observă formarea de chisturi

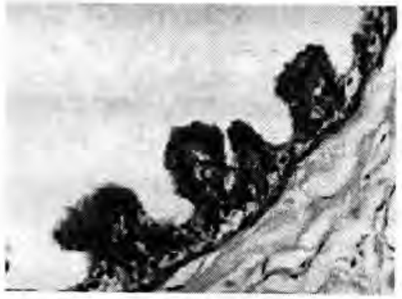


Fig. 3. MF cu metaplazie apocrină; HE

În prezenţa oricăruia din primele şase caractere microscopice vorbim de MF funcţională. Când este prezentă şi HE leziunea se numeşte MF proliferativă (5).

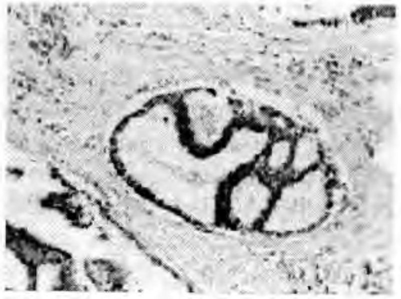


Fig. 4. MF cu hiperplazie epitelială; se observă formarea de punţi (arcuri); HE

Este important ca în cazul unei hiperplazii epiteliale, să se precizeze de către patolog *gradul acesteia.*

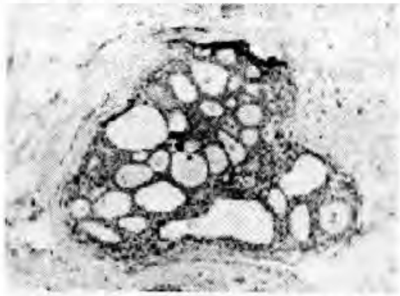


Fig. 5. MF. Hiperplazie epitelială cu formarea de lumene secundare

Prima stadializare a fost realizată de către DUPONT şi PAGE (8) dar a fost criticată de către unii patologi, ca fiind lipsită de criterii citologice bine definite. TAVASSOLI şi NORRIS (14) au reformulat criteriile de diagnosticare a HE, care acum sunt mult mai precise. Pentru a fi privite ca şi hiperplazie epitelială intraductală atipică (HIDA), modificările trebuie să implice mai puţin de două ducte şi să măsoare sub 2 mm diametru (2, 3, 8). Leziunea care cuprinde peste două ducte cu modificări atipice sau care are peste 2 mm diametru este considerată CA intraductal.

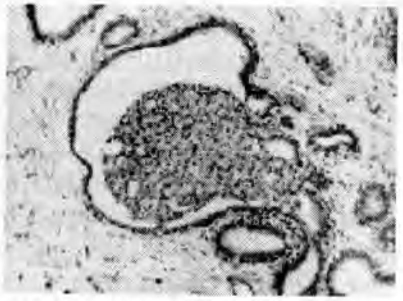


Fig. 6. MF. Hiperplazie epitelială de aspect glomeruloid (criteriu de benignitate)

Termenul de hiperplazie intralobulară (HIL) poate fi utilizat când - în absenţa sarcinii sau stimulării hormonale exogene - lobulii apar măriţi şi mai celulari decât de obicei, dar nu constatăm criteriile de CA lobular in situ sau aspectul de HIL atipică. Dacă definiţia dată este vagă, înseamnă că diagnosticul de HIL este dubios ca reproductivitate şi semnificaţie. Aspectul particular al HIL este cunoscut ca papilomatoză juvenilă sau aspect de „caşcaval elveţian" (10).

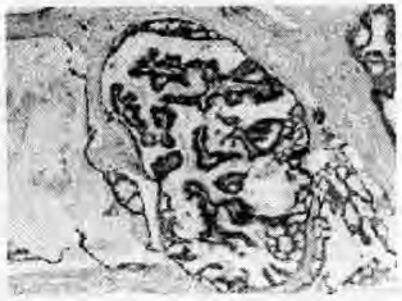


Fig. 7. MF. Hiperplazie epitelială de aspect capilar (criteriu arhitectural de benignitate)

În studiul nostru, din cele 190 de cazuri examinate 102 au fost de MF. Dintre acestea, 35 s-au asociat cu HID (în buletinul histopatologic nu s-a specificat dacă este simplă sau atipică). Din cele 102 MF, nici una nu s-a asociat cu HIL. Deci HIL este o leziune mai rară decât HID.

Grupele de vârstă 40-44 şi 45-49 de ani cu frecvenţa cea mai mare a MF sunt comparabile cu cele specificate în literatura de specialitate: 40-45 de ani - SILVERBERG (12), 40-50 de ani - PRICOP (9).

Faptul că din cele 41 de cazuri de CA nici unul nu a fost in situ pur ductal sau lobular şi că din cele 47 de cazuri de CA + MF doar trei au fost in situ dovedeşte că tumorile mamare sunt diagnosticate într-o fază mult prea avansată de evoluţie a bolii, ceea ce întunecă mult prognosticul (şansa de supravieţuire, în confort psihic şi fizic a pacientei).

Aceeaşi situaţie îngrijorătoare, de depistare a CA mamar într-un stadiu avansat, este relevată şi de prezenţa metastazelor în limfonodulii axilari în 28 de cazuri (68,3%) din cele 41 de CA şi la 33 de paciente (70,2%) din cele 47 cu CA + MF.

Deşi numărul cazurilor este relativ mic (190), iar perioada de urmărire relativ scurtă (10 luni), rezultatele studiului nostru vin să confirme datele din literatură privind creşterea riscului de apariţie a CA pe un sân cu MF (deşi acesta este, în sine, o leziune benignă), faţă de un sân indemn: vârsta medie la depistarea CA mamar simplu (fără asociere) a fost de 60 de ani, iar pentru CA + MF de 54 de ani. Deci, pe un sân cu MF, posibilitatea de apariţie ulterioară a CA este mai mare, şi la o vârstă mai scăzută. Iar cauzele acestei asocieri au la bază un dezechilibru hormonal estrogeni / progesteron, în sensul creşterii estrogenilor.

De mare importanţă pentru apariţia mai rapidă a CA mamar pe un sân cu MF sunt *caracteristicile microscopice* ale MF. Dintre acestea, cea mai periculoasă este HID, care în funcţie de gradualitate (simplă → floridă) creşte riscul de apariţie a CA. Şi mai periculoasă este forma de HIDA, cu risc de malignizare directă.

De aceea, urmărirea bolnavelor cu MF este de asemenea importantă, leziunea trebuind tratată fie hormonal (şi urmărită ulterior clinic şi mamografic la intervale regulate de timp), fie prin extirpare chirurgicală în funcţie de aspectul leziunii, antecedentele familiale şi reproductive ale femeii şi frica femeii de a dezvolta un carcinom (cancerofobia).

Dificultăţile pe care le întâmpină patologul în diferenţierea microscopică a MF cu sau fără HID vor fi în parte rezolvate de către studii moderne de biologie moleculară, care au arătat recent (6, 15, 17, 20) că unele alterări moleculare care fac parte din fenotipul malign sunt prezente nu numai în CA intraductal sau intralobular, dar şi în HIDA şi chiar în hiperplaziile epiteliale fără atipie. Deci, *modificările premaligne sau chiar maligne apar în aceste leziuni probabil chiar înainte de a putea fi detectate în microscopia optică.*

BIBLIOGRAFIE

1. Azzopardi J.G., Problems in breast pathology. In Bennington J.L., consulting ed, *Major problems in pathology*, vol II, Philadelphia, WB Saunders CO, 1979.
2. Black MM, Barclay TH, Cutler SJ, et al, Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer*, 1977, 29, 383.
3. Fechner RF., Mills SE., *Breast Pathology : Benign Proliferations Atypias and In Situ Carcinomas*, 89-106, ASCP Press, Chicago, 1990.
4. Haagensen C.D., *Disease of the breast*, Philadelphia W.B. Saunders Co., 1986, 259-65.
5. Love SM., Gelman RS., Sclen W., „Fibrocystic disease" of the breast : a non-disease ? *N. Engl. J. Med.* 1982, 307, 1010-1014.
6. Micale M.A., Visscher D.W., Gulino B.E., Wolman S.R., Chromosomal aneuploidy in proliferative breast disease *Hum. Pathol.*, 1994, 25, 29-35.
7. Naftali Z., Pană C. et al, Consideraţii asupra relaţiilor dintre boala fibrochistică şi carcinomul glandei mamare, *Oncologia*, 1986, 1, 55-60,.
8. Page D.L., Dupont W.D et al, Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long term follow-up study, *Cancer*, 1985, 55, 2698-708.
9. Pricop M., Zenovia Pricop, *Glanda mamară*, Ed. Ankarom, Iaşi, 1995.
10. Rosai J., *Breast in Ackermann's Surgical Pathology*, Eight edition, Mosby, 1996.
11. Rosen P.P., Oberman H.A., Tumor of the mammary gland. *Atlas of human pathology*, AFIP, Washington D.C, seria III, fasciculul 7,1993.
12. Silverberg S.G. et al, *Principle and practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, 3th Ed., *Breast*, 1996.
13. Sternberg St.S., *Histology for Pathologists*, Second Ed., Lippincott - Raven Publishers Philadelphia, 1997, 71-81.
14. Tavassoli F.A., Norris H.I., A comparison of the rezult of long term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast, *Cancer*, 1990, 65, 518-29.
15. Vischer D.W., Biomarkers of proliferative breast disease. *Breast J*, 1995, 1, 222-227.
16. Vorheer H., Fibrocystic breast disease : patophysiology, patomorphology, clinical picture and management, *Am J. Obstetr. Gynecol*, 1986, 154, 161-179.
17. Walker R.A., The pathology of „precancerous" breast disease. *Pathol Annu*, 1994, 29, 75-98.
18. Wellings S.R., Alpers C.E. : Subgros pathologic features and incidence of radial scars in the breast, *Hum. Pathol.*, 1994, 15, 475-79.
19. Wellings S.R., Jensen H.M., Marcum R.G., An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lessions, *N Natl Cancer Inst*, 1975, 55, 231.
20. Zhuang Z., Nayar R., Merino M.J., Siluerberg S.G., Loss of heterozygosity (LOH) on chromosome 11q 13 in lobular lessions (ALH, LCJS, ILC) of the breast using tissue microdissection and polimerase chain reaction (PCR) *Mod Pathol*, 1996, 9, 27A.

NOUTĂŢI

ANTIDEPRESIVELE ŞI RISCUL DE CANCER MAMAR

Studiile experimentale şi epidemiologice sugerează că utilizarea medicaţiei antidepresive poate fi asociată cu riscul de cancer mamar. Această ipoteză a fost investigată cu ajutorul unui studiu de tip caz-control, pe cazurile diagnosticate în perioada 1995-1996 şi înregistrate la Centrul Ontario (SUA). Datele au fost colectate utilizând un chestionar autoadministrat. ODDS RATIO (OR) a fost cuprins între 0,7 şi 0,8 şi nu a fost găsit semnificativ statistic pentru toate antidepresivele: antidepresive triciclice, inhibitori selectivi de serotonină. Comparativ cu lotul martor, utilizarea antidepresivelor triciclice pentru o perioadă mai mare de 2 ani a fost asociată cu un risc crescut de cancer mamar (OR=2,1 pentru un interval de confidenţă 95% de 0,9; 5,0). Din cele mai frecvente şase antidepresive, numai utilizarea de paroxetin a fost asociată cu un risc crescut de cancer mamar (OR=7,2 pentru un interval de confidenţă 95% cuprins între 0,9; 58,3). Rezultatele acestui studiu nu susţin, însă, ipoteza că utilizarea oricărui medicament antidepresiv ar fi asociată cu riscul de cancer mamar. Tratamentul cu antidepresive triciclice pentru mai mult de 2 ani, totuşi, poate fi asociat cu un risc dublu; de asemenea, tratamentul cu paroxetin ar putea fi asociat cu un risc important de cancer mamar. (Cotterchio, M. et al: "Antidepressant Medication Use and Breast Cancer Risk, *Am J Epidemiol,* 2000, 151, 10, 951-7)

Alina-Mihaela Manole

UTLIZAREA MEDICAMENTELOR CE FAVORIZEAZĂ REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN, CAUZĂ A CREŞTERII INCIDENŢEI ADENOCARCINOMULUI ESOFAGIAN?

În ultimele decenii incidenţa adenocarcinomului esofagian a crescut dramatic iar în Statele Unite el reprezintă neoplazia cu creşterea cea mai importantă a incidenţei. Cauza acestei creşteri nu este cunoscută dar, boala de reflux gastroesofagian este considerat un factor de risc important. Un studiu efectuat recent în Suedia, pe 189 bolnavi cu adenocarcinom esofagian, 262 bolnavi cu adenocarcinom al cardiei, 167 bolnavi cu carcinom epidermoid al esofagului a evidenţiat că folosirea cronică > 5 ani a unei medicaţii ce scade presiunea în sfincterul esofagian inferior se asociază cu o frecvenţă crescută a refluxului gastroesofagian şi un risc crescut de dezvoltare al adenocarcinomului esofagian. Medicamente care s-au asociat cu apariţia adenocarcinomului esofagian, în cazul în care au fost folosite prelungit, au fost nitraţii retard, aminofilinele, agoniştii beta, anticolinergicele şi benzodiazepinele. (J Lagergren, R Bergström, H-O Adami, O NyrénAnn Association between Medications That Relax the Lower Esophageal Sphincter and Risk for Esophageal AdenocarcinomaIntern Med. 2000; 133: 165-175.)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

STUDIU MORFOLOGIC PRIVIND OSTEOSARCOAMELE LA COPIL

P. Plămădeală*, Doina Mihăilă, Georgiana Strugariu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
*Disciplina Morfopatologie
** Spit. de copii „Sf. Maria" Iaşi, Laboratorul de Anatomie Patologică

MORPHOLOGYCAL STUDY OF OSTEOSARCOMAS IN CHILDREN (Abstract): Osteosarcoma is the most frequent primary osteal tumor in children. Our study evaluates morphological aspects of osteosarcomas during last 20 years. We present the results of study that includes 32 cases of classical osteosarcomas that had been diagnosed and treated at the „Sf. Maria" Hospital from Iasi (Romania). The diagnosis is based on usually histopathological methods applied to bioptical and surgical exeresis pieces. Male sex is most involved (56%). Patients' age is between 12-15 years in 68% of total cases. In 50% cases the tumour was localized in distal femoral metaphisis. Histological forms were: osteoblastical (66%), chondroblastical (18%), fibroblastical (16%). Enneking's staging was: II A (6,25%), II B (81,25%), and III (12,5%). Metastasis appeared in 75% cases' evolution. Concluding, 25% of studied patients had a favourable evolution during a 5 years period. Survival rate at 2 years was 39%. **Key words**: OSTEOSARCOMA.

INTRODUCERE

În patologia tumorală la copil, osteosarcomul ocupă un loc important, fiind cea mai frecventă tumoră osoasă primitivă la această vârstă. Fiind o tumoră cu malignitate înaltă, osteosarcomul a făcut subiectul numeroaselor lucrări ştiinţifice care au urmărit în general stabilirea unui diagnostic precoce şi combinarea metodelor terapeutice chirurgicale şi de chimioterapie. În ultimii 20 ani s-a demonstrat că asocierea chirurgie + chimioterapie îmbunătăţeşte prognosticul pacienţilor cu osteosarcom fără metastaze iniţial. Prin această lucrare ne propunem să evidenţiem o posibilă corelaţie între aspectele histologice ale osteosarcomului clasic şi evoluţia sa.

MATERIAL ŞI METODĂ

Material: în perioada 1979-1998 la Spitalul de pediatrie „Sf. Maria" Iaşi au fost diagnosticaţi clinic cu osteosarcom 80 de copii, din care la numai 32 diagnosticul a fost confirmat şi histopatologic. Din cei 32 copii, 12 au refuzat tratamentul şi s-au transferat la alte clinici din ţară, iar restul de 20 au fost urmăriţi clinico-biologic în spitalul „Sf. Maria" Iaşi.

Metodă: tipul histologic de osteosarcom întâlnit la fiecare din cele 32 de cazuri s-a stabilit prin: examenul histopatologic al pieselor de biopsie chirurgicală şi examenul citologic al prelevatelor. Decalcifierea s-a realizat cu agenţi acizi, ce acţionează prin solubilizarea calciului din oase. La lotul studiat, s-au practicat urmatoarele tipuri de biopsii: puncţia biopsie cu ac fin - în 2 cazuri, biopsie incizională în 28 cazuri, chiuretarea leziunilor osoase în 2 cazuri, biopsie din piese de rezecţie: din tumora primară - 32 cazuri; din metastaze - 7 cazuri.

REZULTATE

Din cele 32 cazuri, diagnosticate cu osteosarcom, în perioada 1979-1998, 10 cazuri (31,25%) au fost între 1979-1986 iar 22 de cazuri (68,75%) în perioada 1987-1998, 17 dintre acestea proveneau din judeţele din jumătatea nordica Moldovei: 5 cazuri din Botoşani, 5 cazuri din Suceava, 2 cazuri din Neamţ, 5 cazuri din Iaşi. Rezultatele obţinute ar putea fi corelate cu accidentul nuclear de la Cernobâl, din 1986, care a afectat şi România, în special nordul ţării.

Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă

Limitele de vârstă sunt 14 luni-20 ani, cu media de vârstă de 12 ani. Incidenţa maximă este la vârste cuprinse între 9 si 15 ani. Aceste rezultate corespund celor citate în literatura de specialitate: după Robbins (4), 75% din pacienţii cu osteosarcom au vârsta sub 20 ani, cu incidenţa maximă între 13 si 14 ani. Aceleaşi rezultate au fost raportate şi de Rubin si Farber (5), 1994.

Tabelul I.
Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă

VARSTA	CAZURI	PROCENTE
1-4 ani	2	6,25%
9-11ani	7	21,87%
12-15 ani	22	68,76%
>15 ani	1	3,12%
Total	32	100%

În lotul urmărit, din cei 32 pacienţi cu osteosarcom, 18 (56%) sunt de sex masculin, iar 14 (44%) sunt de sex feminin, raportul M : F = 1,28 : 1. În literatură se citează raporturi M/F de: 1,6 : 1 (Robbins (4), 1999) şi 1,25 : 1 (Fechner, Mills (2), 1992).

Localizarea osteosarcomului

În 30 cazuri, tumora este localizată la nivelul regiunii metafizare a oaselor lungi tubulare (93,75%). Nu s-a înregistrat nici un caz cu localizare diafizară. Un singur caz prezenta osteosarcom la nivelul osului frontal, iar un caz cu localizare la nivelul extremităţii humerale a claviculei stângi (Fig. 1).

Cele mai frecvente localizări înregistrate sunt:

- regiunea metafizară distală femur - 50% din cazuri
- regiunea metafizară proximală tibie - 25% din cazuri
- regiunea metafizară proximală humerală - 12% din cazuri

Aceste rezultate corespund celor din literatura de specialitate: Robbins(4) precizează că în peste 75% din cazuri sunt afectate oasele lungi tubulare, iar Hantjissalatas (3) precizează că 55-65% din localizări sunt la nivelul regiunilor metafizare.

Diagnosticul la internare

La momentul iniţial al prezentării, diagnosticul de internare la cei 32 pacienţi a fost: osteosarcom - 17 cazuri (53%), sarcom Ewing - 2 cazuri, osteomielită - 3 cazuri, chist osos - 1 caz, osteoblastom agresiv - 1 caz, RAA - 1 caz, fibroangiom - 1 caz, rabdomiosarcom - 1 caz, fractură patologică - 4 cazuri. În 15 cazuri (47%), simptomatologia clinică de debut a orientat diagnosticul iniţial spre o altă patologie osoasă.

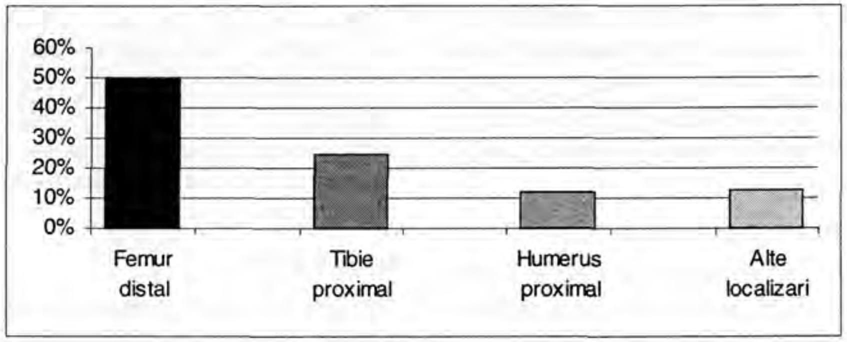


Fig. 1. Localizarea osteosarcomului

Diagnosticul histopatologic

În perioada 1979-1998 din 80 pacienţi, diagnosticaţi clinic cu osteosarcom, examenul histopatologic a confirmat diagnosticul clinic în 32 cazuri. La examinarea microscopică a prelevatelor de biopsie din tumora primară la cei 32 pacienţi, s-a pus diagnosticul de osteosarcom, cu următoarele variante histopatologice:

Osteosarcom osteoblastic - 21 cazuri (66%), din care: 16 cazuri - forma osteoblastică pură, 3 cazuri - cu componentă osteoblastică şi condroblastică, 2 cazuri cu componentă osteoblastică şi fibroblastică.

Osteosarcom condroblastic - 5 cazuri (16%), din care: 4 cazuri - forma condroblastică pură, 1 caz - cu componentă condroblastică şi osteoblastică.

Osteosarcom fibroblastic - 6 cazuri (18%), din care: 5 cazuri - forma fibroblastică pură, 1 caz cu componentă fibroblastică şi condroblastică (Fig. 2).

Nu se pot face corelaţii între varianta histopatologică de osteosarcom şi localizarea la nivelul scheletului a tumorii.

Pe baza examenului histopatologic, combinat cu cel clinico-radiologic, diagnosticul pus la cele 32 cazuri din lotul studiat a fost de osteosarcom convenţional intramedular.

La biopsia pieselor de rezecţie a tumorilor primare de la nivelul oaselor lungi, s-a evidenţiat invazia intramedulară în toate cazurile. În general, se citează în literatură, incidenţe de 85% ale osteosarcomului central, iar 75% din pacienţi au vârsta între 10 şi 20 de ani.

Aceste valori se corelează cu rezultatele studiului de faţă.

Stadializarea tumorii primare (Stadializarea Enneking (1) (la internare)

Prin corelarea informaţiilor de la examenul clinico-radiologic şi histologic, s-a putut stabili la momentul prezentării stadiul tumorii la fiecare caz.

Incidenţele tipurilor histopatologice de osteosarcom raportate în literatură sunt: osteosarcom osteoblastic - 60%, osteosarcom fibroblastic - 19%, osteosarcom condroblastic - 15%.

La momentul prezentarii, stadiul Enneking (1) era: stadiul IIA - în 2 cazuri (6,25%), stadiul IIB - în 26 cazuri (81,25%), stadiul III - în 4 cazuri (12,5%). Majoritatea cazurilor, la momentul iniţial al diagnosticului, se prezentau într-un stadiu avansat de boală: 30 din 32 cazuri (93,75%) au fost în stadiul

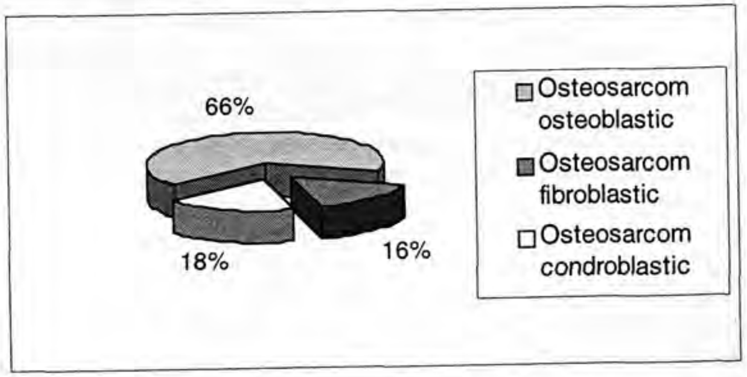


Fig. 2. Tipuri histopatologice de osteosarcom

IIB si III Enneking. Rezultatele obţinute nu permit o corelare între varianta histopatologică de osteosarcom şi stadiul iniţial.

Localizarea metastazelor - corelaţie cu tipul histopatologic

La momentul iniţial al diagnosticului, 4 cazuri prezentau metastaze (stadiul III), din care: 1 caz prezenta metastaze pulmonare, 3 cazuri prezentau metastaze osoase.

În evoluţie, din cei 32 copii diagnosticaţi, numai 20 de pacienţi au fost trataţi şi urmăriţi clinico-biologic şi la aceştia s-a înregistrat următoarea evoluţie: metastaze pulmonare în 13 cazuri (65%), metastaze osoase în 7 cazuri (35%), metastaze hepatice 1 caz, adenomegalii 3 cazuri (2 cazuri neinvestigate microscopic, 1 caz la examenul microscopic: sarcom nediferenţiat), fără metastaze - 5 cazuri (25%) şi la 3-5 ani de la diagnostic.

La acelaşi pacient, se pot dezvolta în cursul evoluţiei neoplaziei, metastaze atât cu localizare pulmonară, cât şi osoase. În lotul urmărit, s-au înregistrat 6 astfel de cazuri.

La toţi cei 20 pacienţi, diseminarea neoplazica a apărut după timpul operator, fie sub chimioterapia postoperatorie, fie după o perioada de remisiune a bolii, variabilă de la caz la caz.

Evoluţia clinică a fost urmărită doar la 20 pacienţi din cei 32 diagnosticaţi iniţial cu osteosarcom.

La acest grup de pacienţi, evolutia clinică a fost caracterizată de apariţia şi dezvoltarea metastazelor în 15 cazuri (75%): 7 cazuri cu osteosarcom osteoblastic, 4 cazuri cu osteosarcom fibroblastic, 4 cazuri cu osteosarcom condroblastic, 5 cazuri (25%) nu au prezentat semne de recidive sau metastaze timp de 5 ani. Nici un caz nu a prezentat recidive locale.

Perioada de remisiune postoperatorie a variat de la caz la caz, iar cei 15 pacienţi cu boala metastatică în evoluţie pot fi împărţiţi din acest punct de vedere în 2 grupe: în 5 cazuri, perioada de remisiune a fost de peste 5 luni - a fost corelată cu un răspuns bun la chimioterapie; în 10 cazuri, perioada de remisiune a fost sub 5 luni - a fost corelată cu un răspuns inadecvat la chimioterapie.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În perioada 1979-1998, au fost diagnosticaţi histopatologic si clinico-radiologic cu osteosarcom 32 copii, la Spitalul de Pediatrie „Sf. Maria" din Iaşi, reprezentând 40% din 80 copiii suspicionaţi clinic cu osteosarcom. 90% din aceşti copii au vârste cuprinse între 9 şi 15 ani, limitele de vârstă în lotul studiat fiind între 14 luni si 20 ani.

Osteosarcomul are preferinţă pentru regiunile metafizare ale oaselor lungi, în 30 din cazuri (93,75%) înregistrându-se aceasta localizare. Cele mai frecvente localizări la nivelul scheletului observate în lotul studiat sunt: femur distal (50%), tibie proximal (25%) şi humerus proximal (12%). S-au mai înregistrat: 1 caz cu localizare frontală şi 1 caz cu localizare claviculară.

La copil, în deceniul I-II de viaţă predomină osteosarcomul convenţional central. Toţi cei 32 copii au fost diagnosticaţi cu aceasta formă anatomoclinică de osteosarcom, cu grad înalt de malignitate.

Radiologic şi histologic s-a precizat invazia tumorală pe zone largi, în canalul medular, distrucţia corticalei, invazia periostului (reacţii periostale caracteristice, prezente radiologic în 22 cazuri - 69%) şi penetrarea neoplaziei în ţesuturile moi vecine.

Prin examenul microscopic al prelevatelor tisulare de biopsie preparate prin tehnici clasice s-a precizat tipul histopatologic de osteosarcom la cei 32 pacienti: osteoblastic - 21 cazuri (66%), fibroblastic - 6 cazuri (18%) si condroblastic - 5 cazuri (16%).

La momentul prezentării 26 pacienţi (81,25%) erau în stadiul IIB Enneking şi 4 pacienţi (12,5%) erau în stadiul III Enneking. Nici un caz nu s-a prezentat într-un stadiu precoce de boală.

Osteosarcomul este o tumoră malignă cu creştere rapidă şi progresivă. În 87,5% din cazuri, diagnosticul a fost pus în mai puţin de 6 luni de la debutul simptomatologiei. Diseminarea hematogenă (metastazarea) osteosarcomului are loc cel mai frecvent la nivel pulmonar şi osos. Din cei 4 copii cu stadiul III Enneking iniţial prezentau metastaze osoase (bazin, vertebral şi costal) - 3 cazuri şi metastaze pulmonare - 1 caz.

La cei 15 pacienţi cu metastaze în evoluţia bolii, localizările metastatice au fost: pulmonare - 13 pacienti (86%); osoase: bazin, vertebrale, orbitar, costal, scapular, clavicular, radius - 7 pacienţi (46%); hepatice - 1 caz.

La 1 pacient cu osteosarcom osteoblastic localizat frontal s-a înregistrat adenopatie laterocervicală care, la examenul microscopic, a fost diagnosticată ca sarcom nediferenţiat.

Evolutiv în lotul urmărit clinico-biologic şi tratat în spitalul de Pediatrie „Sf. Maria" nu s-a înregistrat nici un caz cu recidive locale însă s-a înregistrat în 75% din cazuri dezvoltarea bolii metastatice, din care 53% cu multiple metastaze. În 6 cazuri s-a înregistrat o singură recădere a bolii neoplazice la distanţă, cu evoluţie gravă, fără tendinţa la remisiune. În 25% din cazuri, evoluţia bolii a fost favorabilă, fără semne de recidivă locală sau metastaze.

Supravieţuirea înregistrată la pacienţii urmăriţi în clinica de Oncologie a Spitalului de Pediatrie „Sf. Maria" a fost, în medie, de 27 luni, cu limite între 5 luni şi peste 5 ani. Rata supravieţuirii la 2 ani este de 39% (7 din 18 cazuri urmărite). În primii 2 ani au decedat: 50% din pacienţii cu osteosarcom osteoblastic, 40% din pacienţii cu osteosarcom condroblastic şi 75% din pacienţii cu osteosarcom fibroblastic. Decesul a urmat bolii metastatice la toate cazurile cu diseminare hematogenă la distanţa.

Supravieţuirea la cei 4 copii cu evoluţie favorabilă, fără recidive si metastaze, a fost de 5 ani în 2 cazuri şi peste 3 ani în 2 cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Enneking WF, Musculoskeletal tumor staging, *Cancer Treat Res,* 1989, 44, 39-49.
2. Fechner R, Mills SE, *Tumors of the bones and joints* published by the Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC., 1992.
3. Hantjissalatas SG, *Investigaţii anatomopatologice în tumorile osoase,* Editura Medicală, 1995, Bucureşti.
4. Robbins SL, *Pathologic Basis of Disease,* 6th edition, W.B. Saunders Company, 1999.
5. Rubin E, Farber J, *Pathology,* 2nd edition, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994.

NOUTATE

BUDESONIDA ÎN TRATAMENTUL COLITEI COLAGENICE: PRIMELE REZULTATE ALE UNUI STUDIU PILOT

Colita colagenică este o afecţiune care se caracterizează clinic prin diaree cronică apoasă şi morfologic printr-un strat subepitelial de colagen şi infiltrare limfo-plasmocitară a laminei propria. În această afecţiune nu există un tratament standardizat. Acest studiu îşi propune să evalueze administrarea orală de Budesonide la 7 pacienţi cu colită colagenica. Rezultatele au arătat un raspuns clinic rapid şi susţinut la toţi pacienţii precum şi o îmbunătăţire histologica cu reducerea bandei de colagen şi a infiltratului limfo-plasmocitar. Sunt necesare studii viitoare asupra efectului budesonidei asupra metabolismului colagenic şi asupra efectelor sale pe termen lung. (A. Tromm, T. Grija, H.W. Möllmann et al, Budesonide for the treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial, Am.J. Gastroenterol. 94: 1871-1875 (1999))

Cătălina Mihai

NOUTĂŢI

INSUFICIENŢA RENALĂ UŞOARĂ ESTE ASOCIATĂ CU EFECTE ADVERSE DUPĂ CHIRURGIA CARDIACĂ

Studiul prezent demonstrează prezenţa insuficienţei renale uşoară (definită prin valori ale creatininei serice cuprinse între 1,5şi 3 mg/dl) este un factor de risc independent pentru efecte adverse după chirurgia valvulară cardiacă. Un set extins de date preoperatorii şi postoperatorii a fost colectate în 834 evaluări prospective a pacienţilor ce au suferit o intervenţie chirurgicală valvulară cardiacă la 14 Centre medicale. Variate analize ne-au permis să determinăm o asociere independentă a efectelor adverse prezentate cu disfuncţia renală moderată. Pacienţii cu insuficienţă renală moderată au prezentat o creştere semnificativă a ratei mortalităţii la 30 zile de la intervenţie ($P = 0,001$; 16% faţă de 6%), sângerări frecvente postoperatorii ($P = 0,023$; 16% faţă de 8%), complicaţii respiratorii ($P = 0,02$; 29% faţă de 16%) şi complicaţii cardiace ($P = 0,002$; 18% faţă de 7%) comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (creatinină serică $< 1,5$ mg/dl). Prezenţa unei creatinine serice cuprinsă între 1,5 şi 3 mg/dl este semnificativă şi independent asociată cu efecte adverse după chirurgia cardiacă. (Anderson JR, O'Brien M, MaWhinney S, et al. Mild Renal Failure Is Associated With Adverse Outcome After Cardiac Valve Surgery *AJKD,* vol 35,6,iunie 2000, 1127-1134.)

Mihaela Munteanu

INIŢIEREA HEMODIALIZEI INDUCE ACTIVAREA CELULEI—T LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ ÎN STADIU FINAL

Pacienţii cu insuficienţă renală în stadiu final prezintă o imunodeficienţă caracterizată prin frecvente complicaţii infecţioase şi răspuns scăzut la vaccinări. Acest fapt se manifestă *in vitro* printr-un nivel scăzut al proliferării celulelor T la stimularea cu factori mitogeni datorită costimulării deficitare a unor celule accesorii. Alterările profilului citokinelor sunt corelate cu scăderea funcţiilor imune. Sistemul imun este influenţat atât de uremie cât şi de terapia de substituţie renală. Pentru a evalua influenţa hemodializei asupra parametrilor imuni, am studiat pacienţii înainte şi după iniţierea hemodializei cronice. 14 pacienţi cu insuficienţă renală în stadiu final au fost testaţi înainte de dializă şi apoi timp de 6 săptămâni de tratament hemodialitic. Am determinat *in vitro* proliferarea celulelor T ca şi creşterea nivelelor IL-6 şi IL-10 în supernatantul culturii după stimulare cu lipopolizaharide. După 6 săptămâni de hemodializă intermitentă, *in vitro* proliferarea celulelor T stimulate a crescut semnificativ (indexųl de stimulare-$21,6 \pm 18,5$ faţă de $58,1 \pm 45,5$; $P < 0,01$). Această creştere a apărut indiferent dacă s-au folosit dializoare sintetice sau membrana celulozică. Nivelul plasmatic al IL-6 şi IL-10 nu a variat în cursul studiului. La pacienţi cu insuficienţă renală în stadiu final iniţierea hemodializei se asociază cu creşteri importante ale proliferării celulei T *in vitro*. Acest efect ar putea avea rol în stimularea funcţiei imune *in vivo*. Normalizarea IL-6 şi IL-10 ar putea fi mascată de citokinele induse de membrana de hemodializă. (Kaul H, Girndt M, Sester U, et al, Initiation of Hemodialysis Treatement Leads to Improvement of T-Cell Activation in Pacients With End-Stage Renal Disease, *AJKD,* vol 35, 4 aprilie 2000, 611-616).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

ACTIVITATEA TROVAFLOXACINEI ŞI A MOXIFLOXACINEI ASUPRA BACILILOR GRAM-NEGATIV ANAEROBI

Daniela Bosnea*,Carmen Stadoleanu, Fiona J. Boswell***, D. Buiuc***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
*Disciplina de Microbiologie,
Universitatea „Apollonia" Iaşi
**Disciplina de Protetică Dentară,
City Hospital NHS Trust, Birmingham, U.K.
***Department of Microbiology

BACTERICIDAL ACTIVITY OF TROVAFLOXACIN AND MOXIFLOXACIN AGAINST GRAM-NEGATIV ANAEROBIC BACILLI (Abstract): Anaerobes are often involved in human pathology, including oral infections. The therapy of anaerobic infection requires certain antibiotics such as: metronidazole, tetracycline or amoxicilin. But the incidence of resistant strains among anaerobes is continously increasing and it is necessary to find some new agents effective against these bacteria. The aim of our study was to establish the bactericidal activity of two new quinolones against 14 strains of gram-negative anaerobic bacilli. The MIC of tested strains was first detected and then time-kill kynetics was determined by using Miles and Misra methodology. Ciprofloxacin was used as standard-quinolone. The results show that trovafloxacin and moxifloxacin have good activity against anaerobes, better than that of ciprofloxacin. Bactericidal curves suggest a rapid action of moxifloxacin (within the first 4 hours), but a prolongedcidal activity for trovafloxacin (24 hours). For both agents, the antimicrobial effect is concentration-dependent. As previous studies suggest, the new quinolones have good activity against both aerobic and anaerobic bacteria so they are useful in the treatment of mixed infections (common feature of anaerobic infections). **Key words:** ANAEROBS, QUINOLONES, BACTERICIDAL ACTIVITY.

INTRODUCERE

Dintre bacteriile anaerobe ce alcătuiesc microbiota indigenă a cavităţii orale, un loc aparte îl ocupă bacilii gram-negativ din genurile *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium*, prin frecventa implicare în patologia din sfera buco-maxilo-facială. Aceste bacterii au rol esenţial în producerea bolii parodontale, boală ce afectează peste 80% din populaţia globului (4,5,11,14).

Terapia infecţiilor periodontale include, obligatoriu şi administrarea de antibiotice, fiind preferate metronidazolul, tetraciclina sau amoxicilina (16). Fiind vorba de bacterii anaerobe, conducerea antibioticoterapiei este empirică, din cel puţin două motive: (i) infecţiile sunt, de obicei, polimicrobiene, şi impun consum mare de timp şi materiale pentru izolarea şi identificarea agenţilor infecţioşi; (ii) majoritatea laboratoarelor clinice nu au facilităţi pentru testarea sensibilităţii anaerobilor la antibiotice (6,10).

Studiile efectuate în diverse arii geografice demonstrează creşterea continuă a tulpinilor de bacterii anaerobe rezistente la unul sau mai multe antibiotice, sugerând necesitatea găsirii altor agenţi care să poată fi folosiţi în terapia de primă intenţie a infecţiilor determinate de anaerobi.

În acest context, ***scopul studiului*** de faţă a fost reprezentat de determinarea activităţii bactericide a trovafloxacinei şi moxifloxacinei, două quinolone de ultimă generaţie, asupra bacililor gram negativ anaerobi implicaţi în producerea bolilor parodontale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru testarea celor două antibiotice, am ales 11 tulpini de bacili gram-negativi anaerobi (Tabelul I), izolate din diverse produse patologice în laboratorul de microbiologie al City Hospital NHS Trust, din Birmingham (Anglia). Tulpinile de referinţă au fost reprezentate de *B. fragilis* ATCC 25285 şi *B. fragilis* NCTC 9343.

Am purificat izolatele pentru identificare şi testele de sensibilitate pornind de la primoculturi pe Fastidious Anaerobic Agar (**Oxoid**), selectiv prin Vancomicină şi Gentamicină (**Oxoid**). Identificarea am realizat-o prin metodele clasice recomandate în Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual (14), dar şi cu ajutorul testelor rapide API 32 (**bioMerieux**).

Antibioticele etalon utilizate au fost: ciprofloxacina, moxifloxacina (**Bayer**) şi trovafloxacina (**Pfizer**). În acest studiu, ciprofloxacina a fost utilizată drept quinolonă-standard, la care am raportat rezultatele testarii celor două noi quinolone.

Testarea sensibilităţii tulpinilor selecţionate faţă de cele trei antibiotice am realizat-o prin metoda microdiluţiilor în bulion (12), utilizând un inoculum iniţial de 10^6 UFC/ml. Concentraţiile minime inhibitorii (CMI) au fost definite prin cele mai scăzute concentraţii de antibiotic la care nu am remarcat creşterea bacteriană, după 72 ore de incubare la 37°C.

Pentru determinarea timpului de omorâre a bacteriilor, pentru fiecare din antibioticele testate, am utilizat metoda recomandată de Miles şi Misra (10). Concentraţii de antibiotic de 4 şi, respectiv, 10 ori mai mari decât CMI-urile anterior stabilite, au fost adăugate la culturile în bulion ale bacteriilor testate, a căror densitate a fost de 10^6 UFC/ml. La 0, 4, 8, 24 şi 48 ore de la adăugarea antibioticului am numărat bacteriile viabile. Incubarea bacteriilor cu creştere lentă (*Porphyromonas* şi *Prevotella*) am prelungit-o până la cinci zile.

Numărul bacteriilor ce au supravieţuit expunerii la un antibiotic a fost exprimat ca $\log_{10}$ UFC/ml. Activitatea bactericidă a fost definită ca o descreştere a numărului de colonii de $3\log_{10}$, în timp ce o descreştere de $2\log_{10}$UFC/ml înseamnă doar activitate bacteriostatică a antibioticului testat.

Atât pentru determinarea CMI cât şi pentru studiul timpului de omorâre a bacteriilor am utilizat bulionul Wilkins-Chalgrene (**Unipath**) suplimentat cu 5% sânge lizat de cal. Pentru numărătoarea bacteriilor viabile după expunerea la antibioticele testate, am utilizat agar Wilkins-Chalgrene (**Unipath**), cu 5% sânge de cal defibrinat.

Pentru asigurarea condiţiilor optime de cultivare a bacteriilor urmărite, am realizat toate testele în cabinetul de anaerobioză (**Don Whitley Scientific Ltd.**, Skipton, Anglia).

REZULTATE

Valorile CMI ale tulpinilor testate la trovafloxacin, moxifloxacin şi ciprofloxacin sunt înregistrate în tabelul I. Toate tulpinile au fost sensibile la trovafloxacin şi moxifloxacin, punctele de ruptură ale celor două antibiotice fiind 4 micrograme/ml şi, respectiv, 2 micrograme/ml. Nu am înregistrat nici o tulpină rezistentă la ciprofloxacin, deşi valorile CMI pentru acest antibiotic sânt mai mari decât cele pentru noile quinolone.

Curbele activităţilor bactericide ale celor trei quinolone studiate (fig. 1) arată că, după 4 ore de la adăugarea antibioticelor în concentraţii de 4xCMI, moxifloxacina este activă pe 50% dintre bacteriile testate, trovafloxacina pe 35,7% iar ciprofloxacina omoară doar 14,3% dintre bacteriile testate. Dacă se consideră intervalul de timp 0-24 ore, trovafloxacina şi ciprofloxacina apar active pe 64,3% şi, respectiv, 71,4% dintre tulpinile testate, în timp ce moxifloxacina îşi păstrează procentul de omorâre la 50%.

TABELUL I

Valorile CMI pentru tulpinile testate faţă de ciprofloxacină (cipro), trovafloxacină (trova) si moxifloxacină (moxi)

Tulpini	CMI (μg/ml)		
	Cipro	Trova	Moxi
Bacteroides fragilis ATCC 25285	2	0.125	0.25
Bacteroides fragilis NCTC 9343	2	0.25	0.25
Bacteroides fragilis B1	2	0.25	0.25
Bacteroides fragilis B71	2	0.25	0.25
Prevotella melaninogenica B167	4	1	0.5
Prevotella oralis B104	2	0.06	0.125
Prevotella intermedia B242	2	4	2
Prevotella intermedia B199	2	4	2
Porphyromonas asaccharolytica 6-40	4	1	1
Porphyromonas asaccharolytica 6-39	4	0.25	0.5
Fusobacterium varium Z37	2	1	0.5
Fusobacterium mortiferum Z43	1	1	1
Fusobacterium necrogenes Z246	2	1	1

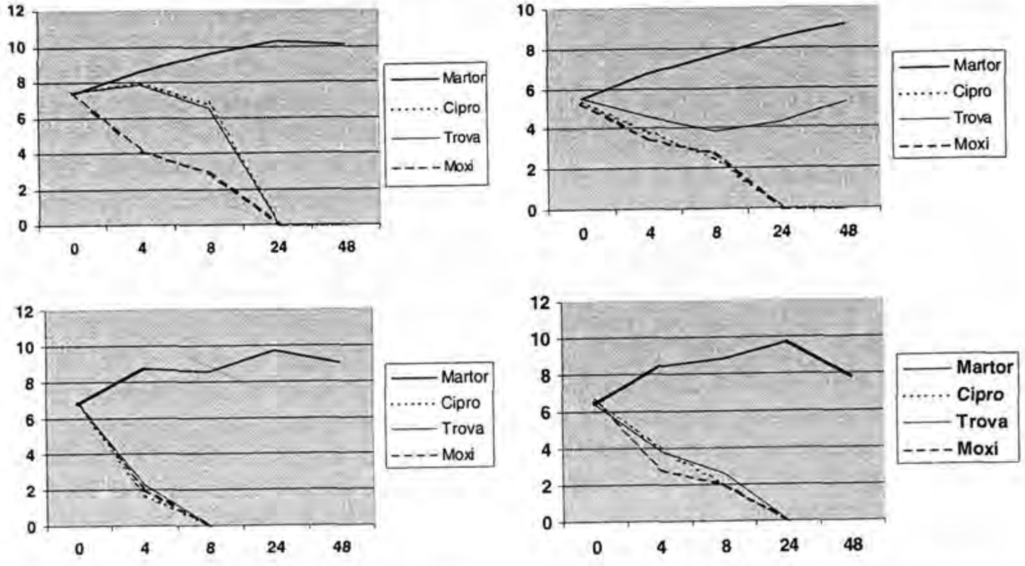


Fig. 1. Activitatea bactericidă a ciprofloxacinei, trovafloxacinei şi moxifloxacinei, în concentraţii de 4x CMI, asupra: a) *P. intermedia*; b) *P. asaccharolytica*; c) *F. mortiferum*; d) *F. necrogenes*

La concentraţii de 10xCMI, toate cele trei quinolone îşi îmbunătăţesc semnificativ activitatea bactericidă asupra anaerobilor (fig. 2). În primele patru ore de la adăugarea antibioticului, moxifloxacina a fost din nou cea mai activă quinolonă, omorând 71,4% dintre tulpinile testate, în timp ce activitatea bactericidă nu depăşeşte 42,8% pentru trovafloxacină sau 14,2% pentru ciprofloxacină. Când, însă, intervalul analizat este mărit la

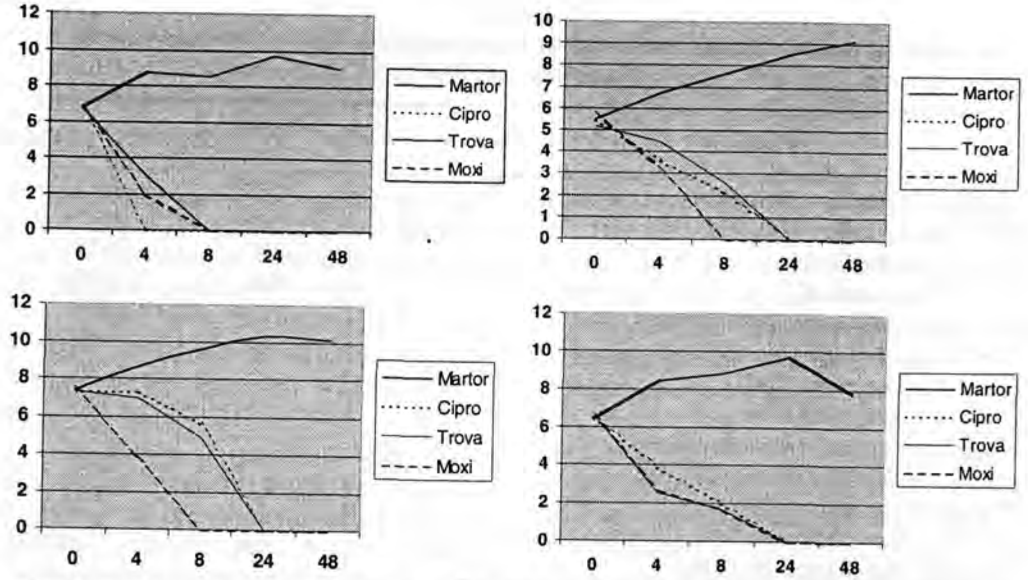


Fig. 2. Activitatea bactericidă a ciprofloxacinei, trovafloxacinei şi moxifloxacinei, în concentraţii de 10xCMI, asupra: a) *F. mortiferum*; b) *P. asaccharolytica* c) *P. intermedia*; d) *F. necrogenes*.

24 ore, cea mai eficientă quinolonă devine trovafloxacina, ce omoară 92,8% dintre tulpinile bacteriene studiate.

DISCUŢII

Terapia antimicrobiană a infecţiilor produse de bacteriile anaerobe tinde să devină o adevărată problemă datorită apariţiei rezistenţei faţă de antibiotice considerate, până nu de mult, ca fiind active pe 100% dintre anaerobi. Dacă pentru metronidazol, cloramfenicol sau imipenem rezistenţa nu este încă semnificativă, pentru penicilină, tetraciclină, cefalosporine şi clindamicină, fenomenul este semnalat tot mai frecvent în întreaga lume (9,12), existând, însă, o considerabilă variaţie în funcţie de teritoriul geografic considerat. Astfel, rezistenţa anaerobilor la imipenem este excepţională pe teritoriul Statelor Unite ale Americii, dar a devenit deja semnificativă în Japonia. Rezistenţa bacililor gram-negativ anaerobi la metronidazol este neobişnuită, dar în 1993, un grup de cercetători din Franţa au stabilit că 1% dintre tulpinile de *Bacteroides fragilis* testate erau rezistente la acest antibiotic (12).

Pe de altă parte, antibioticoterapia bolilor parodontale necesită cure de lungă durată, repetate, care pot altera funcţia hepatică sau renală a pacientului, sau pot duce la o relaţie cost-beneficiu negativă. Astfel, rovamicina este bine tolerată de pacienţi, dar este scumpă şi, în plus, fiind un antibiotic cu spectru larg, poate induce disbioze după administrare îndelungată. Metronidazolul are avantajul costului redus şi a spectrului antimicrobian destul de limitat, dar produce frecevnt tulburări digestive sau hematologice (6). Din aceste motive, este necesară găsirea altor antibiotice, mai bine tolerate decât cloramfenicolul sau metronidazolul şi mai ieftine decât imipenemul.

Dintre noii agenţi antimicrobieni, quinolonele par să fie foarte potrivite pentru tratamentul pe cale generală a infecţiilor produse de anaerobi, inclusiv în cazul proceselor din sfera buco-maxilo-facială, deoarece sânt bine tolerate, au absorbţie intestinală foarte bună, metabolizare lentă, bună penetrabilitate în ţesuturi (6,7,15).

Activitatea quinolonelor asupra bacteriilor anaerobe este, încă, un subiect controversat atât în rândul microbiologilor, cât şi al clinicienilor. Astfel, unii cercetători (8) afirmă că ciprofloxacina şi ofloxacina nu îşi pot exercita efectul -cid decât în prezenţa oxigenului, deci nu pot omorî anaerobii. Dar alte studii experimentale (2,3,7,13,15) demonstrează că ciprofloxacina are efect letal asupra bacteriilor facultative atât în prezenţa cât şi în absenţa oxigenului.

În ceea ce priveşte studiile clinice, Neu şi Fass (7) afirmă că, administrând ciprofloxacina pe cale orală sau intravenoasă, au obţinut vindecarea clinică şi microbiologică a unor infecţii determinate de *Bacteroides* sp. şi *Peptostreptococcus* sp. Concluziile lui Finegold (6) sânt diametral opuse, autorul semnalând eşecul terapeutic după administrarea ciprofloxacinei în infecţii ale ţesuturilor moi produse de anaerobi.

Rezultatele obţinute în studiul de faţă arată că toate tulpinile testate sânt sensibile la ciprofloxacină, dar cu mari variaţii de comportament al bacteriilor, funcţie de specie, atunci când este analizată activitatea bactericidă a antibioticului. Astfel, dacă ne referim la *Fusobacterium varium*, ciprofloxacina are, într-adevăr, doar acţiune bacteriostatică, cu creşterea rapidă a tulpinii, după numai 8 ore de expunere la acest antibiotic. Dar când sunt analizate tulpinile de *F. necrogenes*, se constată o acţiune foarte bună a ciprofloxacinei, ce poate fi comparată cu cea a noilor quinolone.

Trovafloxacina şi moxifloxacina au demonstrat o activitate bactericidă crescută asupra tuturor tulpinilor de bacili gram-negativi anaerobi testaţi. Rezultatele obţinute de noi sugerează că moxifloxacina acţionează rapid, cu precădere în primele 4 ore, în timp ce trovafloxacina are un efect mai lent, efectul bactericid manifestându-se numai dacă este analizat un interval mai îndelungat de expunere a bacteriei la antibiotic.

Cum este deja semnalat (1,2), activitatea bactericidă a celor două noi quinolone este dependentă de concentraţiile în care sunt utilizate. Astfel, când am testat cele două antibiotice în concentraţii de 10xCMI, activitatea lor bactericidă a fost semnificativ intensificată, fenomen şi mai evident atunci când este raportat la trovafloxacină.

În concluzie, rezultatele acestui studiu, coroborate cu cele obţinute în studii similare (7,13,15), sugerează utilitatea quinolonelor de ultimă generaţie pentru tratamentul infecţiilor determinate de bacilii gram-negativi anaerobi precum şi în infecţiile mixte, produse de aceştia în asociere cu alte categorii de bacterii aerobe sau anaerobe.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrews J.M., Boswell F.J., Wise R., The time-kill kinetics of BAY 1997, Poster. *The 8th ECCMID*, Lausanne, Switzerland, 12-8039.
2. Boswell F.J., Andrews J.M., Wise R., Bactericidal activity of trovafloxacin under anaerobic and aerobic conditions, *Infect Dis in Clin Pract*, 1996, 5, S113-116.
3. Cooper M.A., Andrews J.M., Wise R., Bactericidal activity of sparfloxacin and ciprofloxacin under anaerobic conditions, *J Antimicrob Chemoth*, 1991, 28, 399-405.
4. Dalhoff A., Petersen U., Balfour J.A., *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new methoxyquinolone, *Chemother*, 1996, 42, 410-425.
5. Finegold S.M., Anaerobic infections in humans : an overview, *Anaerobe*, 1995, 1, 3-9.
6. Finegold S.M., Wexler H.M., Present status of therapy for anaerobic infections, *Clin Infect Dis*, 1996, 23(S1), S9-14.
7. Goldstein E.J.C., Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin and DU-6859) in the treatment of anaerobic infections : review of current information on efficacy and safety, *Clin Infect Dis*, 1996, 23(S1), S25-30.

8. Lewin C.S., Morrisey I., Smith J.T., The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low and high concentrations and activity in the anaerobic environment. *Eur J Clin Microbiol and Infect*, 1991, 10, 240-248.
9. Lorian V., Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, In *Antibiotics in lab med*, Wiliam&Wilkins Company, Baltimore, Maryland, USA, 1996.
10. Miles A.A. and Misra S.S. The estimation of the bactericidal power of the blood, *J of Hyg*, 1938, 38, 732-749.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. Tentative Guideline, *NCCLS document M26-T*, 1994, 12, 19.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 3rd edition, *Approved Standard. NCCLS document M11-A3*, 1994, 13, 26.
13. Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C., Bactericidal activity of DU-6859a compared to activities of three quinolones, three beta-lactam, clindamycin and metronidazole against anaerobes as determined by time-kill methodology, *Antimicrobial Ag and Chemoth*, 1997, 41, 847-849.
14. Summanen P., Baron E.J., Citron D.M., Strong C., Wexler H.M., Finegold S.M. *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*. 5th edition. Star Publishing Company, Belmont, California, 1993.
15. Wexler H.M., Molitoris E., Reeves D., Finegold S.M., In vitro activity of clinafloxacin (CI-960) and PD 131628-2 against anaerobic bacteria, *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34, 579-584.
16. Wade W.G., Moran J., Morgan J.R., Newcombe R. and Addy M., The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis, *J Clin Periodontol*, 1992, 19, 127-134.

NOUTATE

PACIENŢII HEMODIALIZAŢI ŞI VIRUSUL HEPATITEI G

Pacienţii hemodializaţi cronic au un risc crescut de infecţii cu virusurile hepatitelor. Autorii au studiat prevalenţa şi semnificaţia clinică a virusului hepatitei G, un virus ARN recent descoperit, aparţinând familiei *Flaviviridae*. Au fost analizate probe de la 46 de pacienţi hemodializaţi cronic pentru depistarea virusurilor hepatitelor C şi G prin sistemul real-time (PCR) detection, iar antigenul HBs a fost determinat prin metoda ELISA (testul Auszyme, Abbott). Au fost luate în considerare antecedentele transfuzionale şi valorile transaminazelor (ASAT şi ALAT). La 7 din cei 46 de pacienţi hemodializaţi (15,2%) a fost detectat VHG-ARN. Unul din cei 7 bolnavi purtători de VHG avea prezent şi VHC-ARN. Pacienţii infectaţi cu VHG nu sufereau de o boală hepatică evidentă şi numai într-un singur caz s-a găsit o uşoară creştere a ALAT. Autorii studiului nu au pus în evidenţă o diferenţă semnificativă între durata de menţinere a hemodializei între grupul de pacienţi cu VHG, grupul de pacienţi cu VHC sau VHB şi cei la care nu s-au detectat virusuri hepatitice. Autorii concluzionează că prevalenţa VHG în grupul de pacienţi hemodializaţi luaţi în studiu a fost de 15,2%, faţă de 2,8% printre donatorii de sânge selectaţi întâmplător. Infecţia cu VHG nu pare să aibă o relevanţă clinică şi este strâns legată de transfuzia de sânge la pacienţi hemodializaţi. (B. Vurusic et al: "Prevalence and clinical significance of hepatitis G virus infection in hemodialysis patients", *Periodicum Biologorum*, 2000, 102, 1, 25-28)

Mihaela Grigoriu-Merchez

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

INDICATORI STATISTICI AI CANCERULUI DE COL ÎN ROMÂNIA ÎN PERIOADA 1992-1997

Demetra Socolov*, Cristina Anton*, Doina Azoicăi, C. Zanoschi**, R. Socolov***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi,
Facultatea de Medicină
*Departamentul de Obstetrică - Ginecologie
**Departamentul de Medicină Preventivă

NATIONAL STATISTICAL PARAMETERS OF CERVICAL CANCER IN ROMANIA: 1992-1997 EVOLUTION (Abstract). Cervical cancer is an important health issue in Romania, as the 1990-1992 statistics of IARC mentioned it to be first in Europe as mortality through this neoplasia. We bring to 1997 the national statistical data regarding the cervical cancer. *Material and Methods*. Our data provided by the Romanian Health Ministry statistical Office allowed estimations over the following parameters: incidence (crude and age-related), prevalence and number of deaths. and relationships between these parameters and age group, clinical stage, geographical distribution, etc. Usual statistical methods of interpretation are used, as well as prognosis using the parabola methods, and world-standardized incidence rates. *Results*. Between 1992-1997, there were 14743 new cases of cervical cancer diagnosed in Romania. The crude incidence per 100000 was 21.27, and age-related incidence ranged between 0.27 per 100000 for the under 20 to 46.73 in the 40-49 group. World standardized incidence rate indexed by age groups gave an incidence of 16.84. The mortality was 2.37, with world standardized age related deaths of 2.81. The clinical stage distribution showed stages 0 (15.02%), I (14.04%), II (34.91%), III (27.81%) and IV (8.19. The incidence and mortality data shows a better evolution for younger age groups, but a steady increase in 30-39 group for incidence and mortality. *Conclusions*. The data above place Romania on a stable but high incidence of cervical cancer, with a high mortality due to late diagnostic and socio-economical conditions.

Key words: CERVICAL CANCER, MORTALITY

Ţările în curs de dezvoltare obţin doar 5% din resursele necesare controlului cancerului, deşi lor le revin peste 86% din totalitatea cancerelor pe glob (1).

Această lipsă a resurselor materiale necesare unui program naţional de screening se evidenţiază cel mai bine în evoluţia indicatorilor statistici ai cancerului de col uterin, care rămân foarte ridicaţi în ţările în curs de dezvoltare, screeningul prin metoda citodiagnosticului Papanicolaou fiind cea mai eficientă metodă de depistare a unui cancer cunoscută până în prezent.

Din păcate, toate datele epidemiologice privind cancerul de col uterin publicate se opresc în 1994 când, cu ocazia Congresului FIGO de la Montreal, Comitetul de Ginecologie Oncologică a decis să facă schimbări importante în politica editorială în special în ceea ce priveşte colectarea datelor şi rapoartele statistice (2).

De altfel, în statistica OMS, din publicaţiile International Agency for Research in Cancer (IARC) din 1997, privind incidenţa şi mortalitatea prin cancer de col în toate ţările lumii, datele publicate despre România nu există, pentru că la aceea dată nu se pusese la punct un Registru Naţional de Cancer similar altor zone. Ultimul studiu naţional privind datele epidemiologice şi statistice ale cancerul de col a fost realizat de I.O.C.N. Cluj în 1998, cu date statistice care se opresc în 1994 (1).

Dacă până în 1989 în România exista un program de depistare a cancerului de col, program oportunist ce masca poilitica sanitară de depistare a sarcinii (atât avortul la cerere cât şi contracepţia fiind interzise), odată cu liberalizarea avortului şi noile condiţii socio-economice a încetat şi programul organizat de depistare oncologică. Astfel, numărul de citoteste declarate a scăzut de la 393532 anual, în perioada 1987-1989, la 132927 în perioada 1990-1992 (1).

Prin urmare, dacă incidenţa cancerului de col uterin a crescut moderat de la $21{,}39\%_{000}$ în 1990, la $23{,}66\%_{000}$ în 1994, mortalitatea prin cancer cervical în România a ocupat locul I în Europa şi locul II în lume cu un indice brut de 13%ooo locuitori.

Scopul acestei lucrări constă în analiza parametrilor statistici ai cancerului de col uterin în România în perioada 1992-1997, pentru a urmări evoluţia bolii în absenţa unui program de depistare oncologică naţională, cât şi pentru a clarifica unele date de epidemiologie în scopul evaluării grupelor de risc.

MATERIAL ŞI METODE

Raportul nostru se bazează pe datele statistice furnizate de către Biroul de Statistică a Ministerului Sănătăţii privind evoluţia cancerului de col în România în perioada 1992-1997 (5).

Din Registrul Naţional s-au prelucrat bazele de date privind:

- numărul de cazuri noi
- număr total de cazuri aflate în evidenţă
- număr de decese prin cancer de col.

Analiza a cuprins stabilirea pe cale statistică a urmăorilor parametri:

- ➢ incidenţa, prevalenţa şi mortalitatea în valori brute şi standardizate după vârstă.

Pentru compararea acestor date cu cele existente în literatură s-au utilizat aceste formule de calcul:

a) formule clasice utilizate în statistica curentă, pentru incidenţă la 100.000 locuitori, prevalenţă şi mortalitate la 100.000 locuitori

b) formule recomandate de IARC, utile mai ales pentru compararea indicilor de mai sus cu alţi indici echivalenţi din alte ţări. Ele se bazează mai ales pe o corelare în funcţie de repartiţia pe grupe de vârstă. Justificarea este că, atât timp cât incidenţa şi mortalitatea cancerului de col creşte rapid cu vârsta, atingând un maxim la 40-49 ani, structura pe vârstă a populaţiei poate influenţa rata brută:

- Incidenţa standardizată pe grupe de vârstă este incidenţa care s-ar observa dacă populaţia respectivă ar fi cu o distribuţie standardizată la nivel mondial. Ea se calculează estimând ratele specifice pe fiecare grupă de vârstă, şi apoi raportându-le la o populaţie de referinţă (**tabel I**).

TABELUL I

Grupele standard de vârstă după IARC

grupa de vârstă	standard
<20	38691
20-29	22142
30-39	16005
40-49	9417
50-59	6577
60-69	4173
70-79	2063
>80	932
total	100000

Formula folosită este:

$i = 10^5 (\Sigma d_i)/ (\Sigma y_i)$, unde:

i = grupa de vârstă

d_i = nr. cazuri noi de cancer de col anual în grupa de vârstă

y_i = număr de populaţie cu risc (feminină) - ani, care se obţine înmulţind numărul de femei din grupa de vârstă i x nr. de ani

w_i = numărul de persoane din grupa de vârstă i într-o populaţie standard de 100.000

- Plecând de la incidenţa standardizată se poate calcula varianţa (bazată pe distribuţia Poisson) după formula:

$\nu = \Sigma d_i(w_i/ y_i)^2$, şi eroarea standard după formula $ES = \sqrt{\Sigma d_i(w_i/ y_i)^2}$.

Aceeaşi formulă se aplică şi pentru mortalitatea standardizată pe grupe de vârstă.

- ➢ S-au mai făcut prelucrări statistice şi interpretări de corelaţie ale parametrilor de mai sus cu alţi factori:
  - stadiul clinic în momentul diagnosticului
  - sediul tumorii (endocol, exocol, nepreczat)
  - grupe de vârstă
  - distribuţia geografică (pe judeţe) a cazurilor
  - tipul histologic al tumorii
- ➢ De asemenea, folosind metoda parabolei, s-au făcut estimări prognostice de evoluţie a incidenţei şi mortalităţii.

REZULTATE

1. Numărul total de cazuri noi raportate de cancer de col în perioada 1992-1997 a fost de 14743. Începând cu anul 1993, se constată o creştere a incidenţei brute şi standardizate, cu valorile din 1997 fiind de 22,19 şi respectiv 14,981. Numărul maxim de cazuri noi aparţine grupei de vârstă 40-49 ani (801 cazuri noi în 1997), deşi valori semnificative apar şi în grupele de vârstă 30-39, 50-59 şi 50-69 ani - după cum se observă din **figura 1.**
2. Numărul total de decese prin cancer de col uterin în perioada menţionată a fost de 9885. Numărul de decese este în creştere pentru grupele de vârstă semnificative, cu acelaşi aspect pentru mortalitatea standardizată. Grupa de mortalitate maximă este 60-69 ani, dar valori ridicate apar la toate grupele între 30-80 ani (**Fig. 2**).
3. Prevalenţa cancerului de col nu arată modificări semnificative în dinamică (**fig. 3**).
4. Din **tabelul II** se constată că în 1992 numărul de cazuri noi depistate în stadiul 0 atingea peste 30% din total, dar începând din 1993, ele reprezintă sub 10% din total. În ceea ce priveşte depistarea în stadiile 1 şi 2 (curabile), ea rareori depăşeşte 50% din cazuri, confirmând constatarea practică a diagnosticării afecţiunii în stadii avansate -3 şi 4.

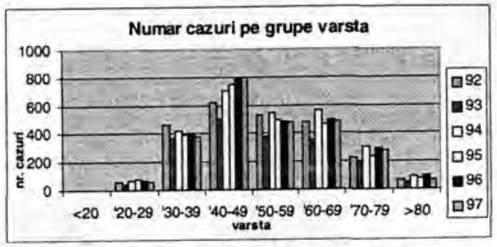


Fig. 1. Număr cazuri noi pe grupe de vârstă

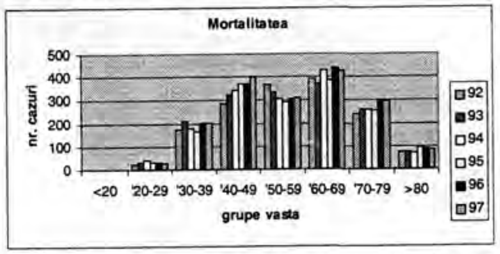


Fig. 2. Evoluţia mortalităţii pe grupe de vârstă

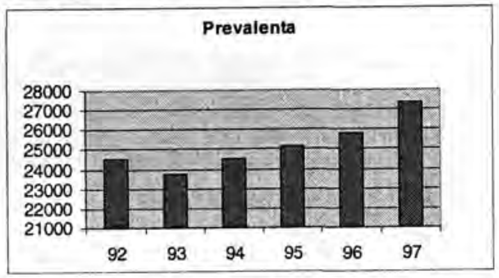


Fig. 3. Evoluţia prevalenţei (1992-1997)

5. Folosind metoda parabolei, s-a calculat o estimare a incidenţei (**fig. 4**) şi a mortalităţii (**fig. 5**) la 100.000 locuitori, cu prognoză din 1997 până în 2005. Se constată astfel că pentru grupele de vârstă cu incidenţă maximă (30-39, 40-49 şi 50-59 ani) se presupune păstrarea tendinţei crescătoare, la fel ca şi pentru mortalitate.

TABELUL II
Repartiţia cazurilor pe stadii

stadiul/ an	92	%	93	%	94	%	95	%	96	%	total	%
stadiul 0	832	33,95	147	7,75	192	7,09	202	8,13	190	7,18	1563	12,82
stadiul I	294	12,00	240	12,65	334	12,34	277	11,14	316	11,93	1461	11,99
stadiul II	649	26,48	581	30,63	819	30,25	757	30,45	827	31,23	3633	29,81
stadiul III	496	20,24	481	25,36	696	25,71	574	23,09	647	24,43	2894	23,74
stadiul IV	143	5,83	135	7,12	199	7,35	138	5,55	238	8,99	853	7,00
neprecizat	37	1,51	313	16,50	467	17,25	538	21,64	430	16,24	1785	14,64
total	2451	100	1897	100	2707	100	2486	100	2648	100	12189	100

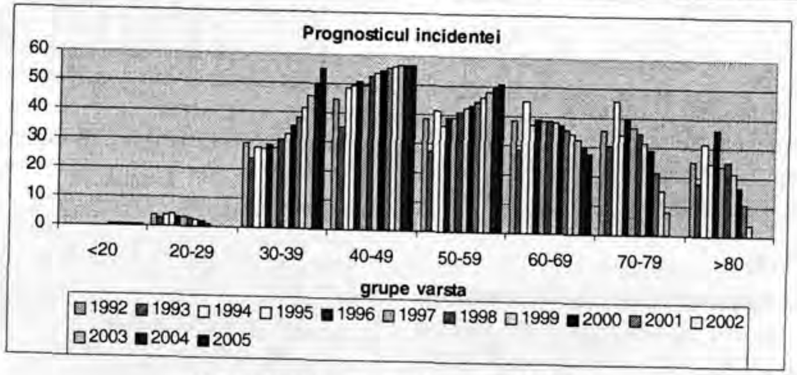


Fig. 4. Estimarea incidenţei 1992-2005

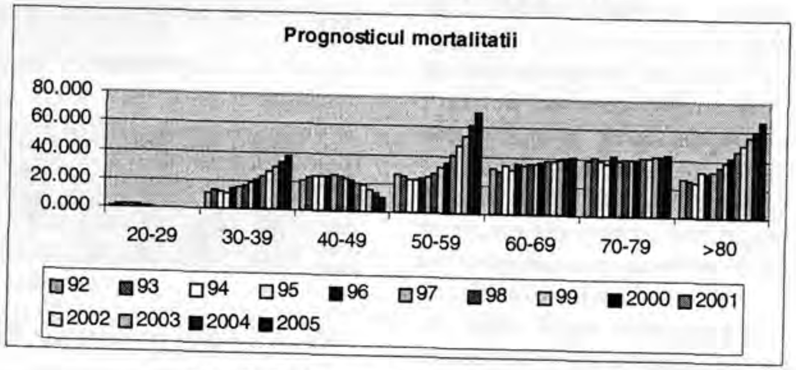


Fig. 5. Evaluarea mortalităţii 1992-2005

6. În ceea ce priveşte repartiţia pe judeţe, se constată că judeţul Iaşi a raportat în cifre absolute cel mai mare număr de cazuri în anii 1994 şi 1996 la nivel de ţară (exceptând municipiul Bucureşti). Raportarea la populaţia feminină aduce însă incidenţa specifică la valori comparabile cu alte judeţe, situând zona noastră pe locul 13, pe locul întâi situându-se Hunedoara cu o incidenţă de 28,695, iar pe ultimul loc judeţul Galaţi şi Sectorul agricol Ilfov cu valori de 14,42 respectiv 1,845 (!). În ceea ce priveşte municipiul Bucureşti, deşi numărul de cazuri noi este cel mai mare, incidenţa se situează la valori sub cele medii pe ţară : 14,472

7. Raportarea la judeţe a numărului de decese pe perioada 1992-1997 situează ca număr brut pe primul loc Suceava cu 419 cazuri, iar pe ultimul loc judeţul Covasna cu 96 cazuri, Iaşi fiind pe locul 10 cu 285 cazuri. Indicele de mortalitate brută calculat pe judeţe arată o incidenţă maximă în judeţul Caraş Severin, Hunedoara fiind pe locul 3 iar Suceava pe locul 4. Mortalitatea cea mai mică este înregistrată în judeţul Sibiu, cu 8,82 / 100.000, iar judeţul Iaşi cu o mortalitate de 15,64/ 100.000 este pe locul 20.
8. Comparând valorile incidenţei brute şi standardizate pe grupe de vârstă, ca şi cele ale mortalităţii pentru România, cu valorile medii corespunzătoare publicate în literatură (3) pentru anul 1990 (sau perioada 1989-1992), se constată (valori raportate la 100.000 locuitori) :
   - incidenţa brută pentru Europa de Est = 16,9 - pentru România (medie) = 21,35
   - număr cazuri noi în Europa de Est = 27.500 - România (medie) = 2457 (8,93%)
   - incidenţa standardizată pentru Europa de Est = 13,7 România = 14,596
   - mortalitatea standardizată mondială = 8,0 - România = 8,69

Pentru toţi parametri,statistica naţională înregistrează valori superioare celor pentu Europa de Est

9. Tipurile histologice raportate au fost incluse în următoarele categorii :
   - epiteliom epidermoid - 3592 cazuri, 23,25%
   - adenocarcinom de col - 1651 cazuri, 14,88%
   - carcinom adenoscuamos - 44 cazuri, 0,4%
   - alte tipuri tumorale - 3229 cazuri, 29,1%
   - tip histologic neprecizat - 2580 cazuri, 32,37%

De precizat numărul mare de tipuri histologice descrise (110 tipuri în total), care au necesitat gruparea în aceste 6 categorii (**fig. 6**).

DISCUŢII

1. Cancerul de col uterin este al 7-lea cancer ca frecvenţă globală, şi ocupă locul 3 între cancerele populaţiei feminine, după cel de sân şi colorectal, cu 371.200 cazuri noi în 1990 (3), din care 83.300 pentru ţările dezvoltate şi 287.900 (un număr de 3 ori mai mare) pentru ţările în cus de dezvoltare.
   Acest aspect se datorează existenţei în ţările dezvoltate a unui program de screening oncologic pentru cancerul de col uterin, bazat în principal pe metoda citodiagnosticului Papanicolau, care au dus incidenţa standardizată la sub 14/ 100.000 locuitori.

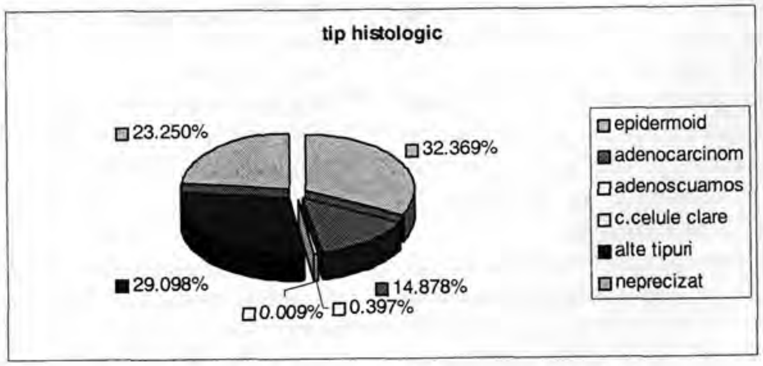


Fig. 6. Distribuţia pe principalele categorii histologice

2. Am utilizat ca sursă de date pentru această lucrare Registrul Naţional de Cancer care, deşi la nivel central foloseşte prelucrarea computerizată, la nivel local (de dispensare, spitale, policlinici) suferă de o dotare inadecvată cu tehnică modernă, ceea ce face dificilă raportarea cazurilor noi şi urmărirea celor aflate în evidenţă. Chiar în aceste condiţii, considerăm că valorile brute obţinute pot reprezenta un semnal de alarmă, care confirmă plasarea României la aceşti indicatori de sănătate legaţi de cancerul de col pe un loc defavorabil în Europa, şi chiar pe plan mondial.
3. Metodologia de prelucrare a datelor a fost cea recomandată de IARC în 1997 (4), pentru o mai corectă comparare a datelor cu cele din alte zone geografice. Deşi acestea din urmă sunt dintr-o perioadă diferită, ultimele date fiind cele publicate de OMS pentru 1992, considerăm utilă evaluarea noastră după parametrii standardizaţi menţionaţi, care ar indica valori mai scăzute decât cele brute. Explicaţia ar putea fi media de vârstă mai ridicată în ţara noastră, comparativ cu alte zone ale lumii, dar aceasta nu exclude, ci dimpotrivă întăreşte necesitatea depistării cancerului de col, afecţiune cu incidenţa maximă spre decadele 4-5.
4. Informaţiile despre tendinţele evolutive ale incidenţei şi mortalităţii ne oferă o bază pentru stabilirea unor priorităţi de screening în diferite regiuni ale ţării, cât şi pe plan naţional. Deşi mortalitatea şi numărul de ani de viaţă pierduţi prin cancer de col sunt elementele cele mai frecvent citate, urmărirea incidenţei este cel puţin de o importanţă egală, dat fiind scopul de depistare şi prevenţie al programelor de screening.
5. Toţi indicatorii privind cancerul de col în România (incidenţa brută şi standardizată, mortalitatea brută şi standardizată) dau valori mai mari în ţara noastră decât datele furnizate de OMS pentru regiunea Europei de Est, în care s-au inclus datele din anul 1990 pentru Belarus, Moldova, Federaţia Rusă şi Ucraina.
6. Deşi incidenţa maximă prin cancer de col aparţine grupei de vârstă 40-49 ani, valori semnificativ crescute apar şi la 30-39 ani, prin urmare se pune în discuţie modificarea limitei inferioare a includerii în screening. Astfel, ţinând cont că din momentul infectării cu virus oncogen HPV şi până în momentul dezvoltării cancerului de col trec în medie 10-15 ani, putem propune ca vârsta de la care pacientele trebuie incluse în programul de screening trebuie să fie mai mică de 20 ani.
7. Repariţia cazurilor nou diagnosticate pe stadii arată că în stadiul 0 - vindecabil prin tratament conservator, sunt surprinse mai puţin de 10% cazuri. Stadiile 1 şi 2, în care tratamentul cu viză curativă este încă accesibil, reprezintă la rândul lor până în 50%, iar restul sunt surprinse în stadii incurabile, pentru care nu dispunem decât de metode paliative de tratament.
8. Estimarea prognostică a evoluţiei incidenţei până în anul 2005 arată că, în condiţiile actuale, grupele de vârstă 30-60 ani vor fi în continuare principalele vizate de creşterea numărului de cazuri. Mai ales creşterea pentru grupa de vârstă 30-39 ar trebui să atragă atenţia, ţinând cont că deplasarea ponderei nu se va face printr-un program de screening, ca în cazul ţărilor dezvoltate, iar pacientele din grup de vârstă activă sunt mai greu accesibile detectării precoce.
9. Legat de repartiţia geografică, se constată incidenţa maximă pentru judeţele Hunedoara, Teleorman, Suceava şi Botoşani, zone în care nivelul socioeconomic mai scăzut poate reprezenta un factor de risc. La celălalt pol se află judeţul Galaţi şi municipiul Bucureşti, cu incidenţele cele mai mici pe ţară. Judeţul Iaşi, deşi a raportat cel mai mare număr de cazuri în 1994 şi 1996 (cu excepţia municipiului Bucureşti), ocupă locul 13 ca incidenţă.
10. Ca indicatori de mortalitate, judeţul Caraş Severin se situează înaintea altor judeţe, iar judeţul Iaşi este pe locul 20. Judeţele Sibiu şi din nou Galaţi au poziţiile cele mai favorabile, cu parametrii cei mai mici la nivel naţional.
11. Legat de tipul histologic, se constată în primul rând absenţa unui limbaj histologic comun, cu cele 110 tipuri histologice întâlnite. Din raţiuni de comparare şi interpretare, ele au fost grupate în 6 categorii mari, dar astfel aproape un sfert (24,85%) nu au tip histologic precizat, iar 29% sunt incluse la alte tipuri histologice, cu excepţia carcinomului epidermoid, adenoscuamos, adenocarcinomului, sau a celui cu celule clare.

CONCLUZII

La ora actuală, când la nivel mondial se pune problema introducerii vaccinării împotriva HPV oncogen, în România nu există încă un program de depistare precoce, acesta fiind exclus din priorităţile naţionale sanitare pe anul 2000.

Considerăm că indicatorii prezentaţi mai sus, furnizaţi de Biroul de Statistică a Ministerului Sănătăţii, căruia îi mulţumim pe această cale, oferă o concluzie clară a efectelor unei astfel de politici în perioada 1992-1997, şi a perspectivelor evoluţiei cancerului de col în România următorului deceniu. Doar schimbarea actualei poziţii, şi alocarea resurselor umane şi materiale necesare poate ameliora situaţia descrisă în prezenta lucrare.

BIBLIOGRAFIE

1. Lazăr Şt., Costin N., Nicula F.A., *Profilaxia secundară a cancerului de col uterin*. Editura Sincron, 1998, Cluj, 164.
2. *** - FIGO Annual Report on the results of Treatment in Gynaecological Cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 1998, 23, 5-34.
3. Parkin M.D., Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer,* 1999, 80, 827-841.
4. Parkin M.D., Cancer incidence in five continents. *IARC Publ*, 1997, Lyon, 143.
5. *** - Anuar de statistică sanitară 1997. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Bucureşti, 1998.

NOUTATE

FACILITĂŢI DE DIAGNOSTIC PENTRU PACIENŢII SUSPECŢI DE EMBOLIE PULMONARĂ DIN OLANDA

Embolia pulmonară rămâne o problemă complexă de diagnostic. Strategia „consensul olandez", deşi eficientă şi necostisitoare, nu este larg aplicată în Olanda. Pentru elucidarea acestei stări de lucruri s-au evaluat posibilităţile de diagnostic paraclinic al spitalelor olandeze şi s-au obţinut următoarele rezultate : 43% din spitale nu au secţie de medicină nucleară, 11% nu au posibilităţi de angiografie pulmonară şi 59% nu au posibilităţi de spiral CT (SCTA). 46% din spitale au laborator de medicină nucleară, 5% practică studiile de ventilaţie cu Technegas iar procedurile cu SCTA sunt disponibile în 27% din spitale. Autorii acestor chestionare au ajuns la concluzia că strategia „consensului olandez" este practicabilă în două treimi din spitalele olandeze. Deşi nu este folosită la întreaga capacitate (Hagen P.J., van Strijen M.J., Kieft G.J., Prins M.H., Postmus P.E., *Neth J Med* 2000 ; 57(4) : 142-149).

Vasile Drug

NOUTĂŢI

TROMBOCITOPENIA TIP II HEPARIN-INDUSĂ ÎN HEMODIALIZĂ: ELIMINATĂ CU DANAPAROID

Am raportat două cazuri de copii cu IRC stadiu final care au dezvoltat trombocitopenie tip II indusa de heparină (HIT II) la hemodializă. Amândoi au dezvoltat insuficienţă respiratorie acută şi dureri toracice la 30 minute de la începerea celei de-a cincea şedinţă de hemodializă. Trombocitele au variat, în hemodializă, de la 168 la 38X10(9)/L şi de la 248 la 109X10(9)/L. Cheaguri sangvine evidente au fost observate pe dializor. Substituţia heparinei cu heparine cu greutate moleculară mică nu a avut efect. Înlocuirea anticoagulantelor cu danaparoid a avut ca efect imediat dispariţia tuturor efectelor adverse şi tolerarea pe termen lung a HD. HIT II a fost diagnosticată clinic; testul de activare plachetară heparin-indusă(HIPA)şi IgG, IgA, IgM la HPF4(complexul heparină-factor IV plachetar) au fost negative.Am concluzionat că HIT II poate să apară la copii hemodializaţi. HIT II are un diagnostic cu precădere clinic, HIPA şi anticorpii antiHPF4 nefiind întotdeauna pozitivi. Odată suspectată HIT II impune oprirea imediată a heparinei(sau a heparinelor cu greutate moleculară mică). Tratamentul îndelungat cu danaparoid este soluţia optimă pentru pacienţii hemodializaţi. (Neuhas T.J., Goetshel P., Schmugge M. et al., Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialyisis: switch to danaparoid, *Pediatric Nephrology* 2000, 14, 713-716.

Mihaela Munteanu

CONCENTRAŢIA SERICĂ DE CUPRU ŞI BOALA CORONARIANĂ

Cuprul, un puternic pro-oxidant, ar putea fi implicat în aterogeneză. Autorul a examinat o asociere între concentraţia serică de cupru şi mortalitatea prin boală coronariană, folosind date culese în perioada 1976-1992. Cupremia a fost determinată utilizând spectroscopia de absorbţie atomică. După ce au fost excluse alte cauze, 151 de decese prin boală coronariană au fost constatate la 4 574 de cazuri cu vârste peste 30 de ani. Concentraţia serică de cupru ajustată în funcţie de vârstă a fost aproximativ cu 5% mai mare la indivizii care au decedat prin boală coronariană faţă de alte cauze de deces ($p = 0{,}072$). După corecţiile pentru vârstă, sex, rasă, educaţie, fumat, tensiune sistolică, colesterolemie, HDL colesterol, index de masă corporală, activitate recreaţională şi nerecreaţională, istoric de diabet zaharat şi număr de leucocite, decesul prin boală coronariană asociat concentraţiilor serice de cupru crescute în al doilea, al treilea şi al patrulea quartil (faţă de primul quartil) a fost 1,84 (pentru un interval de încredere 95%: 0,93; 3,66), 2,14 (intervalul de încredere 95%: 1,21; 3,77) şi, respectiv, 2,87 (intervalul de încredere 95%: 1,57; 5,25). Unele studii prospective, incluzând analiza prezentă, au găsit concentraţii de cupru crescute asociate bolii coronariene. Rămâne de stabilit dacă nivelul cupremiei influenţează direct aterogeneza sau este numai un marker al inflamaţiei asociată cu ateroscleroza. (Earl S. Ford: Serum Copper Concentration and Coronary Heart Disease among US Adults, *Am J Epidemiol* 2000, 151, 12, 1182-8)

Alina-Mihaela Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

CERCETĂRI PRIVIND ACŢIUNEA BRONHODILATATOARE A UNOR NOI COMPUŞI XANTINICI

Gh. Dănilă*, Lenuţa Profire*, M. Costuleanu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi,
*Facultatea de Farmacie
** Facultatea de Medicină Stomatologică

RESEARCHS ON PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME NEW XANTHINE DERIVATIVES (Abstract): We studied the potentially bronhodilatatory action of some new xanthine compounds, theophylline derivatives with 7-[2-hydroxy-3-(4-acetamido)-phenoxy-propyl]-8-R-1,3-dimethyl-xanthine and 8-R-1,3-bis-(1,3-dimethyl-xanthin-7yl)-2-hydroxy-propane structure substituted in 7 and 8 position. The tracheal smooth muscle contraction we realized by carbachol (10^{-5} M) or potassium chloride (40 mM), the xanthine compound being much active on the contraction induced by carbachol. We observed that the modification realised in theophylline structure determined the modification of bronchodilatatory properties. The bronchodilatatory effect of theophyline intensified with the introduction in 7 position the 2-hydroxy-3-(acetamido)-phenoxy-propyl and in 8 position the bromo, nitro, piperidinyl and imidazolyl radicals. **Key words:** 7-[2-HYDROXY-3-(4-ACETAMIDO)-PHENOXY-PROPYL]-8-R-1,3- -DIMETHYL-XANTHINE, 8-R-1,3-BIS-(1,3-DIMETHYL-XANTHIN-7YL)-2--HYDROXYPROPANE, BRONCHODILATATORY EFFECT.

INTRODUCERE

Prin spectrul lor farmacologic compuşii cu structură xantinică au o deosebită valoare terapeutică. Se cunosc compuşi activi la nivelul sistemului nervos central [3,10,11], aparatului cardiovascular [5,6,14,15] şi bronho-pulmonar [1,13,16] iar recent s-au evidenţiat proprietăţi şi la nivelul glandelor endocrine, aparatului reproducător, tractului gastro-intestinal etc. [4,7,12].

La baza diversităţii compuşilor cu această structură au stat metilxantinele naturale (teofilina, teobromina şi cafeina), care deşi prezintă remarcabile însuşiri farmacologice utilizarea lor în terapeutică este limitată de probleme de ordin farmacocinetic şi farmacotoxicologic. Studiile intreprinse au urmărit rezolvarea acestor probleme prin crearea unor structuri cu afinitate şi selectivitate mare pentru receptorii adenozinici sau enzimele fosfodiesterazice, principalele structuri implicate în mecanismul acţiunii farmacologice. În urma studiilor realizate s-a stabilit că xantinele 1,3-disubstituite şi 1,3,7-trisubstituite au afinitate pentru enzimele fosfodiesterazice, iar prin substituţii adecvate în poziţia 8 se obţin compuşi cu afinitate pentru receptorul adenozinic.

Cercetările din ultimii ani au evidenţiat însă capacitatea de inhibare a enzimelor fosfodiesterazice şi pentru anumiţi compuşi xantinici 8-substituiţi [2, 8, 9].

Urmărindu-se caracterizarea farmacologică şi stabilirea unui posibil mecanism de acţiune, în această lucrare am studiat efectul unor noi compuşi cu structură xantinică asupra muşchiului neted traheal. Compuşii studiaţi sunt derivaţi de teofilină substituiţi în poziţiile 7 şi 8 cu anumiţi radicali.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe inele de trahee, obţinute de la şobolani adulţi, masculi, de rasă Wistar, cântărind între 180-200 g şi crescuţi în condiţii identice de laborator. Compuşii studiaţi aparţin la două structuri: 7-[2-hidroxi-3-(4-aceta-mido)-fenoxi-propil]-8-R-1,3-di-metil-xantina şi 8-R-1,3-bis-(1,3-dimetilxantin-7-il)-2-hidroxi-propan, substituiţi în poziţia 8 cu radicalii: brom, nitro, pirolidinil, piperidinil, morfolinil, imidazolil, 3,5-dimetil-pirazolil, 3-metil-5-oxo-pirazolil. Inele de trahee s-au montat într-o baie de organ de 2 ml, conţinând ser Krebs-Henseleit (pH 7,4) cu următoarea compoziţie (mM): NaCl 118; KCl 4,8; $MgSO_4$ 1,6; KH_2PO_4 1,2; $NaHCO_3$ 25; glucoză 5,5; indometacin 10^{-5}M. Serul din baia de organ a fost menţinut la temperatura de 37°C şi barbotat continuu cu un amestec gazos format din 95% O_2 şi 5% CO_2. Activitatea mecanică s-a înregistrat cu ajutorul unor traductoare de forţă izometrică şi inscriptoare cu peniţă potenţiometrică (inscriptor OH-827, Redelkis, Budapesta, Ungaria şi K 201, Karl Zeiss Jena, Germania) şi cu ajutorul unui program de achiziţie de date „on line" pe calculator (Ni-Doq, National Instrument), folosind o cartelă de achiziţie de date PC-LMP 16 (National Instruments). Contracţia de control, luată drept referinţă (100%) s-a realizat cu o soluţie de carbacol (10^{-5}M) (Mc) şi o soluţie de KCl (40mM) (M_{KCl}). În platoul contracţiilor induse s-au administrat substanţele de testat în concentraţii cuprinse între 10^{-10}M şi 10^{-3}M, dizolvate în dimetilsulfoxid (DMSO).

Rezultatele obţinute s-au interpretat statistic folosind testul „t" student sau analiza variantei (Anova) şi testul Bonferoni de corectare a valorilor p pentru multiple comparaţii. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic (medie±S.E.M., n = 6).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Valorile procentuale ale contracţiei muşchiului neted traheal după administrarea compuşilor xantinici sunt prezentate în talelul I şi II.

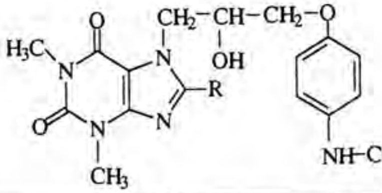
Întrucât compuşii studiaţi au fost mai activi pe muşchiul neted traheal contractat prin carbacol, observaţiile privind relaţia structură chimică – activitate s-au realizat pentru acest model experimental. Efectul bronhodilatator al teofilinei (X) se modifică prin introducerea anumitor radicali în poziţiile 7 şi 8. Astfel introducerea în poziţia 7 a radicalul 4-acetamido-fenoxi-2-hidroxi-propil intensifică activitatea bronhodilatatoare, compusul (I), fiind de aproximativ 1,2 ori mai activ (tabelul I, fig. 1). Dimpotrivă introducerea în aceeaşi poziţie (7), prin intermediul unei catene 2-hidroxi-propil a unui radical teofilinil, cu obţinerea unui compus bis-xantinic, anulează efectul bronhodilatator, compusul XI fiind inactiv pe muşchiul neted traheal contractat (tabelul II, fig. 1).

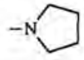
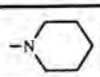
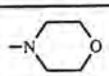
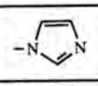
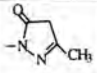
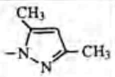
Influenţa pe care o exercită radicalul din poziţia 8 diferă cu structura pe care se realizează modificarea chimică. Substituţia compusului I în poziţia 8 cu radicalul brom (compus II) şi imidazolil (compus VII), intensifică activitatea bronhodilatatoare, relaxarea muşchiului neted traheal realizându-se în proporţie de 97% (II) şi 93% (VII) (tabelul I). Comparativ cu teofilina (X) compuşii sunt de aproximativ 6,5 ori (II) şi 2,5 ori (VII) mai activi (fig. 1).

Radicalul imidazolil influenţează favorabil şi proprietăţile bronhodilatatoare ale bis-xantinei XI, compusul corespunzător XVII relaxând în proporţie de 94% muşchiul neted traheal (tabelul II, fig. 1). În condiţii experimentale similare compusul 8-bromo-bis-xantinic (XII), deşi a relaxat în proporţie de 44% muşchiul neted traheal, efectul bronhodilatator a fost inferior teofilinei (X) (fig. 1). Substituţia celor două structuri (I şi XI) cu radicalul nitro a condus la compuşi (III, XIII) cu proprietăţi bronhodilatatoare similare, relaxând muşchiul neted traheal în proporţie de 58% (tabelul I, II, fig. 1).

TABELUL I

Efectul compuşilor 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido)-fenoxi-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantinici (I-IX) asupra inelelor traheale, de şobolan, precontractate prin carbacol (10^{-5}M) sau clorură de potasiu (40 mM).

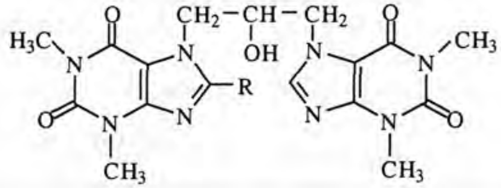


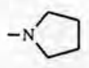
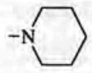
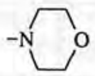
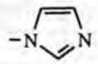
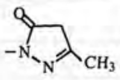
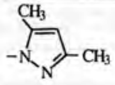
Nr. compus	R	solvent	Doza adm.	Contracţie restantă (%)	
				carbacol (10^{-5}M)	KCl (40 mM)
I	H	DMSO : Apă (1 : 9)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	15.12 ±4.70	63.11 ±10.8
II	Br	DMSO : Apă (3 : 7)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	2.75 ±1.00	39.82 ±5.89
III	NO_2	DMSO : Apă (1 : 9)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	41.74 ±7.3	60.28 ±8.15
IV		DMSO : Apă (3 : 2)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	32.30 ±8.70	64.23 ±6.85
V		DMSO : Apă (3 : 7)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	35.97 ±7.50	74.92 ±8.27
VI		DMSO : Apă (1 : 9)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	42.73 ±9.70	73.15 ±15.3
VII		DMSO : Apă (3 : 7)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	7.30 ±2.00	55.17 ±13.2
VIII		DMSO : Apă (3 : 7)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	58.00 ±11.2	89.97 ±8.72
IX		DMSO : Apă (3 : 7)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	50.00 ±8.97	71.48 ±9.84
X	Teofilina	Apă	10^{-10}-10^{-5}	100	100
			10^{-4}	41.00 ±7.40	57.00 ±6.40
			10^{-3}	18.00 ±2.70	35.00 ±5.30
Mc	Carbacol		10^{-5}M	100	-
M_{KCl}	Clorură de potasiu		40mM	-	100

Compuşii bis-xantinici substituiţi în poziţia 8 cu radicalii pirolidinil şi piperidinil (XIV, XV) au prezentat proprietăţi bronhodilatatoare superioare omologilor lor 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido)-fenoxi-propil]-1,3-dimetil-xantinici (IV, V). Compusul XV (R = piperidinil) a relaxat muşchiul neted traheal în proporţie de 92%, fiind de aproximativ 2,3 ori mai activ decât teofilina (X) (fig. 1), iar compusul XIV (R = pirolidinil) a prezentat însuşiri bronhodilatatoare şi la concentraţia de 10^{-4}M, comparativ cu restul compuşilor care au fost activi doar la concentraţii de 10^{-3}M. Compuşii IV şi V deşi au relaxat muşchiul neted traheal în proporţie de 67%

TABELUL II

Efectul compuşilor 1-(8-R-1,3-dimetil-xantin-7-il)-3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi-propan (XI-XIX) asupra inelelor traheale, izolate, de şobolan, precontractate prin carbacol (10^{-5}M) sau clorură de potasiu (40 mM)



Nr. comp.	R	solvent	Doza adm.	Contracţie restantă (%)	
				carbacol (10^{-5}M)	KCl (40 mM)
XI	H	DMSO : Apă (1 : 9)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	100	98.15 ±3.47
XII	Br	DMSO : Apă (1 : 1)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	55.85 ±7.00	87.92 ±1.87
XIII	NO_2	Apă	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	41.66 ±5.70	72.18 ±5.87
XIV		DMSO : Apă (3 : 2)	10^{-1} - 10^{-6}	100	100
			10^{-5}	69.28 ±8.90	100
			10^{-4}	55.17 ±7.90	100
			10^{-3}	30.15 ±6.30	87.15 ±15.2
XV		DMSO : Apă (1 : 4)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	7.80 ±1.00	52.18 ±7.50
XVI		DMSO : Apă (1 : 4)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	35.82 ±6.80	87.15 ±12.8
XVII		DMSO : Apă (1 : 1)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	6.50 ±2.73	38.25 ±6.75
XVIII		DMSO : Apă (1 : 1)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	34.78 ±7.85	48.15 ±8.72
XIX		DMSO : Apă (1 : 1)	10^{-10}-10^{-4}	100	100
			10^{-3}	66.15 ±8.73	72.15 ±9.98
X	Teofilina	Apă	10^{-10}-10^{-5}	100	100
			10^{-4}	41.00 ±7.40	57.00 ±6.40
			10^{-3}	18.00 ±2.70	35.00 ±5.30
M_C	Carbacol		10^{-5}	100	–
M_{KCl}	Clorură de potasiu		40mM	–	100

(IV), respectiv 64% (V), efectul bronhodilatator dezvoltat a fost inferior teofilinei (fig. 1).

TABELUL III

Efectul solventului utilizat la dizolvarea compuşilor metilxantinici studiaţi, asupra contracţiilor inelelor traheale izolate, de şobolan, induse prin carbacol (10^{-5}M) sau KCl (40 mM)

Solvent	Doza adm.	Contracţie restantă	
		Carbacol (z10^{-5}M)	KCl (40 mM)
DMSO	10^{-10}-10^{-5}	100	100
	10^{-4}	91.18 ±6.30	93.00 ±5.30
	10^{-3}	54.29 ±8.60	62.00 ±7.10
DMSO : Apă (1 : 1)	10^{-10}-10^{-5}	100	100
	10^{-4}	85.00 ±9.82	95.00 ±8.70
	10^{-3}	73.58 ±8.12	72.18 ±9.80
DMSO : Apă (2 : 3)	10^{-10}-10^{-5}	100	100
	10^{-4}	62.18 ±7.23	91.80 ±6.30
	10^{-3}	60.87 ±9.33	54.29 ±8.60

Compuşii 7-[2-hidroxi-3-(4-ace-tamido)-fenoxi-propil]-1,3-dimetil-xan-tinici substituiţi în poziţia 8 cu radicalii morfolinil (VI) şi 3-metil-5-oxo-pirazolil (VIII) sunt mai puţin activi comparativ cu omologii lor bis-xantinici (compuşii XVI, XVIII) (fig. 1). Compuşii care conţin în poziţia 8 radicalul 3,5-dimetil-pirazolil (IX, XIX) au relaxat muşchiul neted traheal în proporţie de 50% (IX), respectiv 44% (XIX).

Solventul folosit la obţinerea soluţiilor compuşilor studiaţi (DMSO 100%, DMSO 50% şi DMSO 40%) prezintă un slab efect bronhodilatator (tab. III), potenţând efectul compuşilor studiaţi. Totodată s-a constatat că nu are acţiune toxică, deoarece inele traheale răspund prin contracţie la administrare de carbacol sau clorură de potasiu.

CONCLUZII

Compuşii studiaţi au relaxat muşchiul neted traheal contractat prin carbacol (10^{-5}M) sau

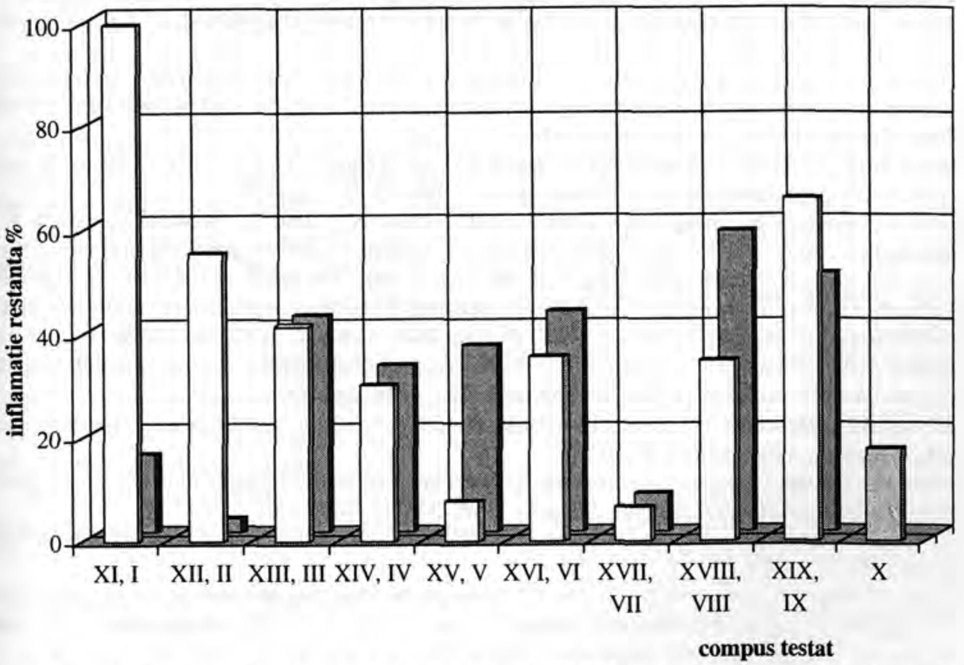


Fig. 1. Efectul compuşilor 1-(8-R-1,3-dimetil-xantin-7-il)-3-(1,3-dimetilxantin-7-il)-2-hidroxi-propan (▨) comparativ cu 7-[2-hidroxi-3-(4-acetamido-fenoxi)-propil]-8-R-1,3-dimetil-xantinici (☐) asupra asupra inelelor traheale, izolate, precontractate prin carbacol (10^{-5}M)

clorură de potasiu (40 mM), cu excepţia bis-xantinei XI, efectul bronhodilatator fiind mai puternic pentru modelul experimental în care contracţia s-a indus prin carbacol. Compusul I a relaxat muşchiul neted traheal contractat în proporţie de 85% fiind de aproximativ 1,2 ori mai activ decât teofilina. Însuşirile bronhodilatatoare ale acestuia se accentuează prin introducerea în poziţia 8 a radicalilor brom (II) şi imidazolil (VII). Prin substituţia bis-xantinei XI în poziţia 8 cu radicalii piperidinil şi imidazolil s-au obţinut compuşi care au relaxat muşchiul neted traheal în proporţie de 92% (XV, piperidinil) şi 94% (XVII, imidazolil), fiind de 2,3 ori şi respectiv 2,8 ori mai activi decât teofilina. Întrucât efectul bronhodilatator al compuşilor studiaţi s-a observat la concentraţii mari, considerăm ca mecanism probabil al acţiunii bronhodilatatoare, inhibarea enzimelor fosfodiesterazice, urmând ca această observaţie să fie confirmată de cercetările ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Aubier M., Barnes P.J., Theophylline and phosphodiesterase, *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 347-348.
2. Buckle D.R., Arch J.R.S., Counolly B.J., Fenwick A.E., Foster K.A., Murray K.J., Readsham S.A., Smallridge M., Smith D.G., Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterase by derivatives of 1,3-bis-(ciclopropylmethyl)-xanthine, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 476-485.
3. Ceccareli S., Altobelli M., D'Alessandro A., Paesano A., A novel hydrophilic 8-cycloalkylxanthine derivative (IRFI 117) is a highly selective antagonist at A_1 adenosine receptor, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 1995, 87 (1), 101-102.
4. Devreux V., Plasman P.O., Lebrun P., Herchuelz A., Effect of a new xanthine derivative on the release of insulin from rat pancreatic islets, *Arzneim. Forsch.*, 1990, 40 (1), 268-271.
5. Donoso P., O'Neill S.C., Dilly K.W., Negretti N., Eisner D.A., Comparison of the effects of caffeine and other methykxanthines on [Ca^2+] in rat ventricular myocytes, *Brit. J. Pharmacol.*, 1994, 111 (2), 455-458.
6. Duarte J., Vizcaino F.P., Zarzuelo A., Jimenez J., Tamargo J., Aminophylline preferentially inhibits chloroethylclonidine, insensitive α-adrenoreceptor - mediated contractions in rat aorta, *Gen. Pharmac.*, 1993, 24 (6),1359-1364.
7. Fayed A.H., Effect of prostaglandin F_2 alpha and methylxanthines on enzymic release of bull epididymal spermatozoa in vitro, *Contraception,* 1996, 53 (3), 181-184.
8. Fujii K., Kohrogi H., Iwagol H., Hamamoto I., Hirata N., Goto E., Kawano O., Wada K., Yamagata S., Ando M., Novel phosphodiesterase 4 - inhibitor T-440 reverses and prevents human bronchial contraction induced by allergen, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, 1998, 284 (1), 162-169.
9. Fujimura M., Kita T., Myon S., Tachibana H., Matsuda T., Bronchoprotective effects of KF-19514 and cilostazol in guinea pigs in vivo, *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, 17 (12), 1615-1619.
10. Herzer H.W., Zhang Y., Jackson E.K., 3-isobutyl-1-methylxanthine decreases renal cortical interstitial levels of adenosine and inosine, *Life Sci.*, 1994, 54 (16), 277-282.
11. Jąiswal B.S., Majunder G.C., În vitro initiation of forward motility in testicular spermatozoa, *Int. J. Androl.*, 1996, 19 (2), 97-102.
12. Mano K., The development of slow-release theophylline products and reevaluation of theophylline's role as a bronchodilatator, *Nippon. Rinsho.*, 1996, 54 (11), 3093-3101.
13. Moritani C., Ishioka S., Haruta Y., Kambe M., Yamakido M., Activation pf platelets in bronchial asthma, *Chest.*, 1998, 113 (2), 452-458.
14. Sanae F., Ohmae S., Kobayashi D., Takaga K., Miyamoto K., Negative inotropic action of denbufilline through interfering with the calcium channel independently of its PDE IV inhibitory activity in guinea pig ventricle papillary muscles, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, 1996, 277 (1), 54-60.
15. Tanaka T., Tache Y., Guth P.H., Involvement of vagal pathway in the anti-secretory effect of a novel xanthine derivative, *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 243, 221-225.
16. Williams M., Purinergic Drugs : Oportunities in the 1990s, *Drug Dev. Res.*, 1993, 28, 438-444.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

INFLUENŢA UNOR ANALOGI SINTETICI AI PROSTAGLANDINEI $F_{2\alpha}$ ASUPRA PULMONULUI LA ŞOBOLAN

Carmen Lăcrămioara Zamfir*, M. Nechifor, Anca Indrei***, L.L. Indrei ****, Gr. Mihalache*****

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
** Disciplina de Farmacologie
*** Disciplina de Anatomie şi Embriologie
**** Disciplina de Igiena Alimentaţiei

THE INFLUENCE OF SOME SYNTHETIC PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ ANALOGOUS ON RAT LUNG (Abstract) : The role of prostaglandins and their synthetic analogous at the level of the female genital system is multiple. The synthetic analogous of the prostaglandin $F_{2\alpha}$ are utilised in a large area of treatments, for multiple purposes, but their influence on the lung is not so well Known. The study was made on 2 lots with 12 non pregnant female rats : the first lot was the witness lot and didn't receive any substance. The second lot received 25 µg/kg/ day Flavoliz (synthetic analogous of the prostaglandin $F_{2\alpha}$). The prostaglandinic analogous produces vasodilating effects on the lung blood vessels and moderate pulmonary distruction.

Key words : PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$, LUNG, VASODILATING EFFECT, RAT.

INTRODUCERE

Rolul prostaglandinelor în obstetrică şi ginecologie a fost mult studiat : ele intervin în ovulaţie, contractilitatea musculaturii uterine şi tubare, în travaliu şi contracţiile uterului gravid (3,5). Din acest motiv, primele studii terapeutice privind acţiunea analogilor sintetici ai prostaglandinelor au fost realizate pe aparatul genital feminin (4,6). Pe lângă efectul benefic al acestor analogi prostaglandinici, ei prezintă şi multiple efecte adverse, în special în cazul aplicării unor doze mari (2).

Acest studiu îşi propune să investigheze acţiunea unui analog sintetic al prostaglandinei $F_{2\alpha}$ (Flavoliz) asupra plămânului de şobolan şi de a evidenţia efectele sale distructive, în cazul utilizării unei doze mari.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a lucrat pe două loturi de şobolance albe Wistar, adulte, femele, negravide. Fiecare lot a fost alcătuit din 12 şobolance, cu greutate cuprinsă între 150 şi 200 grame. Animalele au fost păstrate în aceleaşi condiţii de laborator şi au primit aceeaşi hrană.

Primul lot a fost lotul martor şi nu a primit nici o substanţă.

Al doilea lot a primit Flavoliz (analog sintetic al prostaglandinei $F_{2\alpha}$) în doză de 25 µg /kg corp/zi, timp de două săptămâni. Administrarea analogului sintetic s-a făcut intraperitoneal, în doză unică pe zi.

Din fiecare lot s-au sacrificat câte 6 animale după o săptămână, respectiv două săptămâni de tratament. Animalele au fost sacrificate prin secţionarea carotidelor. Imediat după sacrificare s-au recoltat plămânii de la toate animalele studiate. Plămânii au fost examinaţi macroscopic apoi au fost realizate secţiunile pentru examenul microscopic. Pentru colorarea lamelor histologice am folosit coloraţiile : hematoxilină-eozină, Szekely (hematein-eritrozină) şi PAS (acid Schiff).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul care nu a primit nici o substanţă nu a prezentat nici o modificare a alveolelor pulmonare sau a vaselor sanghine pulmonare (fig. 1).

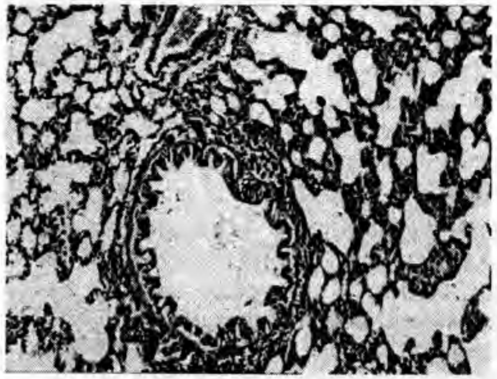


Fig. 1. Plămân recoltat de la un animal din lotul martor sacrificat la 14 zile (coloraţie HE ; obiectiv x 20). Structura pulmonară este păstrată.

Animalele din lotul care a primit analog sintetic al prostaglandinei $F_{2\alpha}$ prezentau la examenul macroscopic plămâni uşor dilataţi.

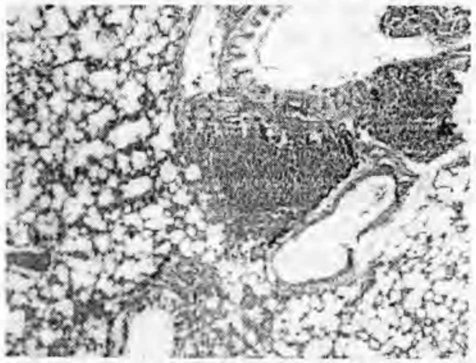


Fig. 2. Plămân recoltat de la un animal din lotul de experienţă după o săptămână de tratament (coloraţie HE ; obiectiv x 10). Se remarcă vasul sanghin dilatat.

Examenul microscopic a evidenţiat dilatarea vaselor de sânge, dilatare evidentă după o săptămână de tratament (fig. 2), dar foarte accentuată la terminarea studiului (după două săptămâni de tratament - fig. 3). Această dilatare a vaselor pulmonare poate fi considerată ca o consecinţă a faptului că prostaglandinele sunt modulatoare ale inflamaţiei, putând duce şi la vasodilataţie.

Este interesant de remarcat faptul că prostaglandina de tip $F_{2\alpha}$ produce vasodilataţie în unele teritorii, cum ar fi de exemplu ovar, rinichi (1), dar vasodilataţia în teritoriul pulmonar nu a fost menţionată. Deşi dilatarea vaselor a fost accentuată nu s-au remarcat vase pulmonare distruse (fig. 4).

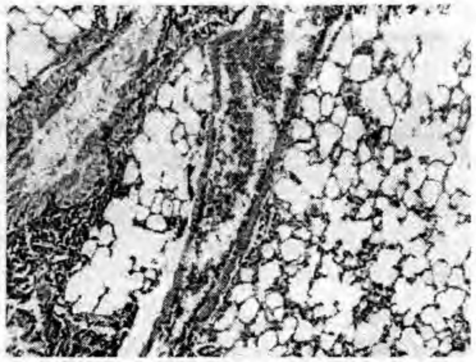


Fig. 3. Plămân recoltat de la un animal din lotul de experienţă după 2 săptămâni de tratament (coloraţie Szekely ; obiectiv x 20). Se remarcă vasodilataţia accentuată.

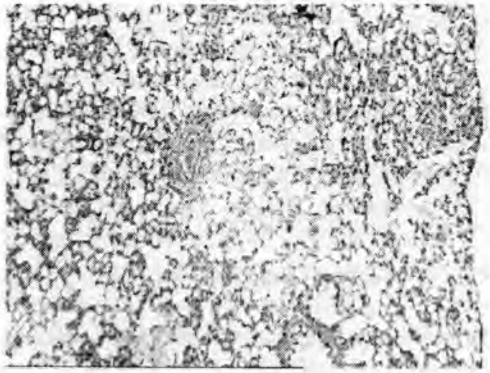


Fig. 4. Plămân recoltat de la un animal din lotul de experienţă după 2 săptămâni de tratament (coloraţie HE ; obiectiv x 10). Deşi dilatat vasul îşi păstrează integritatea.

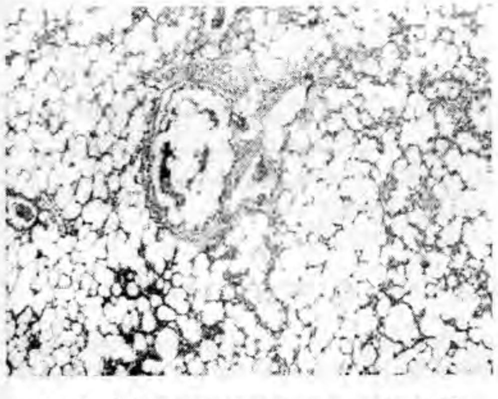


Fig. 5. Plămân recoltat de la un animal din lotul de experienţă după 2 săptămâni de tratament (coloraţie Szekely ; obiectiv x 10). Unele alveole au pereţii distruşi.

Un alt fapt care merită remarcat este distrucţia pulmonară moderată produsă de Flavoliz. Acinii pulmonari sunt neregulat afectaţi (nu respectă o anumită topografie). Alveolele au pereţii distruşi, remarcându-se în acelaşi timp spaţii interalveolare dilatate, având un diametru cuprins între 0,5 şi 10 mm (fig. 5). Şi această distrucţie pulmonară creşte odată cu durata tratamentului.

CONCLUZII

1. Flavolizul, analog sintetic al prostaglandinei $F_{2\alpha}$, produce vasodilataţie în teritoriul pulmonar.
2. Deşi putem considera vasodilataţia ca un aspect din cadrul inflamaţiei modulată de prostaglandina $F_{2\alpha}$, trebuie constatat faptul că la nivel pulmonar nu s-au remarcat alte manifestări caracteristice fenomenului inflamator.
3. Analogul sintetic utilizat de noi produce şi o distrucţie pulmonară moderată, distrucţie care creşte, de asemenea, odată cu durata tratamentului.
4. Chiar dacă doza utilizată de noi în acest studiu a fost mare, asemenea doze nefiind utilizate în terapia veterinară sau umană, recomandăm folosirea prudentă a acestui analog sintetic la bolnavii pulmonari sau la cei cu deficienţă de metabolizare a acestui produs.

BIBLIOGRAFIE

1. Indrei A., Nechifor M., Mihalache Gr., Grigore M., Cocu F., Indrei L.L., The influence of some prostaglandin analogous on the female rat ovary and uterine tube epithelium, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 3-4, 172-176.
2. Indrei A., Indrei L.L., Mihalache Gr.D., Nechifor M., The comparative action of a prostaglandin analogous on the rat and mouse testicle, In *Current problems in cellular and molecular biology - IV* sub redacţia Ardelean A. şi Crăciun C., Ed Risoprint, Cluj-Napoca, 1999, 180-186.
3. Jones G.C., Wentz A.C., The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ infusion on corpus luteum function, *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 114, 393-404.
4. Lauersen N.H., Investigation of prostaglandins for abortion. *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 1989, 81, 1-36.
5. Nechifor M., Acţiuni ale PGI2 şi TXA2 la nivelul aparatului genital, In *Prostaciclina şi Tromboxanul - Implicaţii Biomedicale*, Ed Medicală, Bucureşti, 1993, 88-97.
6. Nilsson S., The importance of prostaglandins in obstetrics and gynecology, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983, 113, 7-18.

NOUTATE

TEHNICI DE CHIRURGIE LAPAROSCOPICĂ PE COMPACT-DISK

Informatica a pătruns relativ recent în medicină luând foarte rapid o amploare deosebită. Metodele de prelucrare, stocare şi difuzare a informaţiilor au condus în ultimul deceniu la o nouă abordare, mai complexă şi mai eficientă a diagnosticului şi terapeuticii medicale.

În acest context se înscrie colecţia de C.D.-uri realizată de Fundaţia de Chirurgie Laparoscopică şi Toracoscopică din România, elaborată de două personalităţi ale domeniului: profesorii Corneliu Dragomirescu (Clinica de Chirurgie Spitalul Sf. Ioan) şi Irinel Popescu (Clinica de Chirurgie II, Institutul Clinic Fundeni).

Setul alcătuit din 8 CD-uri conţine o prezentare de tehnici avansate de chirurgie laparoscopică, acoperind o patologie vastă: toracică, abdominală şi retroperitoneală.

Prezentarea include la fiecare afecţiune o trecere în revistă foarte succintă a datelor de anatomie, a indicaţiilor cât şi a diverselor tehnici. Descrierea tehnicilor se face în imagini, fiecare timp operator fiind exemplificat sugestiv prin repere vizuale semnificative.

Colecţia include următoarele C.D.-uri:

1. Toracoscopia - 2 C.D.-uri - care descriu: simpatectomia toracică, rezecţia pulmonară atipică, tratamentul chistului hidatic pulmonar şi al pneumotoraxului, mediastinoscopia, vagotomia tronculară pe cale toracică, esofagectomia, timectomia.
2. Esofag, Stomac, Căi biliare - 2 C.D.-uri - care abordează: vagotomia supraselectivă, *tratamentul ulcerului perforat, tehnica* „Rendez-vous", coledocoscopia, operaţia Heller, operaţia Nissen, operaţia Toupet.
3. Chirurgia Laparoscopică a Ficatului şi Splinei - care descrie: chistul hidatic, chistul seros, hemangiomul hepatic, metastază hepatică unică, splenectomia laparoscopică.
4. Chirurgia laparoscopică a colonului şi rectului - care tratează: colectomia segmentară, hemicolectomia dreaptă, hemicolectomia stângă, polipectomia, amputaţia de rect, rezecţia anterioară de rect.
5. Retroperitoneul - 2 C.D.-uri - care abordează: simpatectomia lombară, nefrectomia, excizia chistului renal, cura laparoscopică a varicocelului, ureterolitotomia, suprarenalectomia (tehnică în care Clinica de Chirurgie a Spitalului Sf. Ioan deţine deja o experienţă semnificativă depăşind 60 observaţii operate).

Prezentarea, atractivă dar concisă, ilustrată semnificativ, fac din materialele prezentate un instrument de lucru accesibil şi util pentru chirurgii generalişti interesaţi de tehnicile avansate de chirurgie laparoscopice.

M.R. Diaconescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

POSIBILITĂŢI ŞI LIMITE ÎN CUANTIFICAREA SOLICITĂRILOR BIOMECANICE ÎN STRUCTURILE DENTO-PARODONTALE

Monica Tatarciuc*, Şt. Panaite*, C.P.P. Neumann*, Silvia Mârţu*, Anca Viţalariu*, C. Aanicăi, O. Ciobanu*****
*Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Tehnologia protezelor dentare
Universitatea Tehnică „Gh. Asachi" Iaşi,
**Catedra de Mecanica structurilor
***Catedra de Rezistenţa materialelor

ADVANCES AND LIMITS IN BIOMEDICAL STRESS QUANTIFICATION IN DENTO-PERIODONTAL STRUCTURES (Abstract): The stress quantification in dento-periodontal structures is an important concept, as stress in the tissue and in surrounding structures. A number of clinical studies have suggested figures for such an optimal stress strange. The clinical experiments can be completed with mathematical analysing methods as finite element method. Once the basics of biomechanics understood laws the treatment goes clearly defined, the computer aided design improve the optimal restorative prosthetic or orthodontic appliance. The finite element method (FEM) makes possible the numerical simulation of different clinical situations. Based upon mathematical modelling and extrapolation from experimental studies, practical conclusions can be drawn concerning the different types of forces and their subsequent induced relationship to the stresses. Clinical and histological experiments confirm the mathematical prediction offered by the FEM. **Key words:** FINITE ELEMENT METHOD, DENTO-PERIODONTAL STRESS, PROSTHETIC APPLIANCES

INTRODUCERE

Din punct de vedere clinic interesează două probleme majore legate de dinamica dentară: ce sistem de forţe este necesar generării unui anumit centru de rotaţie şi în al doilea rând, ce amplitudine a forţei este optimă producerii deplasării dentare şi obţinerii unui răspuns tisular optim. Rezolvarea acestor probleme presupune o înţelegere exactă a forţelor şi a momentelor de forţă care pot acţiona asupra dinţilor producând deplasări dentare care trebuie raportate la reacţiile ligamentelor periodontale.

Din punct de vedere clinic forţa optimă este cea care produce o rată rapidă a deplasării dentare fără disconfort pentru pacient şi fără afectarea ulterioară a ţesuturilor (pierderi de os alveolar sau resorbţie radiculară). Forţele generate de un element ortodontic pot fi cuantificate prin măsurări directe cu instrumente adecvate sau prin calcule matematice (2).

Problemele inerente studierii reacţiilor unui dinte supus unui sistem de forţe sunt mult mai complexe şi mai dificil de rezolvat decât simpla măsurare a forţelor. Pot fi folosite trei nivele de observaţie pentru a descrie răspunsul dento-parodontal: clinic, celular, biochimic care se corelează cu studiul tensiunii generate de aplicaţia ortodontică.

La nivel clinic pot fi studiate fenomene ca: rata deplasării dentare, reacţiile dureroase, mobilitatea dentară, răspunsul osului alveolar, resorbţiile radiculare.

Nivelul celular şi biochimic pătrunde în profunzimea dinamicii dintelui şi a schimbărilor survenite în ţesuturile de susţinere parodontale. Din punct de vedere histologic forţa optimă este cea care produce o presiune în ligamentul periodontal, capabilă să menţină vitalitatea ţesutului pe toată lungimea sa şi care iniţiază un răspuns celular maxim (3).

Dacă s-ar putea determina exact valoarea presiunii pentru orice zonă tisulară, aceasta ar putea oferi posibilitatea corelării forţei aplicate dintelui cu reacţia dentară. Bazându-ne pe anumite ipoteze se poate realiza un model matematic al dintelui împreună cu structurile sale înconjurătoare. Pornind de la aceste modele matematice se poate evalua teoretic valoarea tensiunii la care este supus dintele dacă sunt cunoscute forţele aplicate. Orice calcul de acest gen trebuie secondat obligatoriu de experimente clinice sau pe animale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Simularea efectelor determinate de aplicarea unor forţe asupra dinţilor a fost cercetată şi studiată prin intermediul mai multor procedee: teoria elasticităţii, fotoelasticimetrie, holografie, dar dintre toate numai M.E.F. a fost cea care a furnizat reprezentări apropiate situaţiilor clinice reale.

Metodele convenţionale de analiză a stării de eforturi şi deformaţii nu sunt aplicabile, în general, problemelor atât de complexe cum sunt cele de descriere a istoriei deplasării dentare sub acţiuni exterioare. Datorită neomogenităţii mediului de analizat, discontinuităţilor structurale, condiţiilor foarte complexe de rezemare, modurilor de încărcare (în realitate, constanţa intensităţii forţelor generate de aparatele ortodontice este o altă ipoteză insuficient argumentată încă), fac din teoria elementului finit singura metodă matematică aplicabilă – şi, totodată, deosebit de performantă –, studiului modului de comportare a oricărei forme, organice sau anorganice, sub acţiuni mecanice, chimice sau fizice. Dezvoltarea aproape explozivă a tehnicii şi mijloacelor de calcul din ultimii ani face acum posibilă o simulare de tip *time-history* (analiză pas-cu-pas) pentru situaţii din cele mai complexe, ale căror predicţii permit optimizări aproape perfecte ale aparatului ortodontic şi ale răspunsului tisular. Costul unei astfel de analize nu mai este de mult timp prohibitiv, ba chiar pentru multe domenii ele sunt impuse de norme, fiind singurele metode acceptate atât în cercetare, cât şi în aplicaţiile curente.

În scopul analizei structurilor prin metoda elementului finit stau la dispoziţie programe de uz general deosebit de performante. Astfel, în domeniul studiului structurilor dentare s-a utilizat programul de calcul **ALGOR** pentru analiza tensiunilor induse de reconstituirile corono-radiculare. Indiferent de programul folosit, un analist structural are nevoie de (1):

- noţiuni de teoria elasticităţii mediilor continue;
- cunoştinţe privind comportarea de bază a structurii dentare;
- datele de intrare necesare modelării propriu zise;
- noţiuni generale de modelare şi limitele programului de calcul.

În general o analiză prin metoda elementului finit este împărţită în trei faze principale care la rândul lor sunt împărţite în faze secundare ş.a.m.d. Schema logică generală a unei analize generale cu metoda elementului finit este prezentată în fig. 1.

La modelul matematic creat s-au utilizat 3970 elemente izoparametrice hexaedrice cu şase noduri (în total 4113 noduri). Acest tip de element este capabil să determine rezultate bune într-o analiză tridimensională. Asupra dintelui studiat s-au aplicat forţe de 1 Newton (98,1 grame) atât în sens ocluzo-apical, cât şi apico-ocluzal. Forţele verticale au fost aplicate în centrul coroanei premolarului, realizându-se determinări pentru o forţă intruzivă şi o forţă extruzivă. Forţa aplicată de 1 Newton, a fost paralelă cu axul lung al dintelui, suprapunându-se pe axa Y din sistemul de coordonate spaţial XYZ. Rezultatele obţinute au fost comparate (4) cu cele ale lui Tanne (1988), McGuinness (1992), A.N. Wilson (1994).

FAZA I - PREPROCESAREA

1. Definirea problemei
    - Obiectivele analizei
        - Care este problema inginerească?
        - Ce nivel de precizie se aşteaptă de la analiză?
        - Ce parametri afectează structura analizată?
    - Descrierea geometriei structurii dentare
    - Stabilirea forţelor ce acţionează pe dinţi
    - Stabilirea deplasării prescrise ale dinţilor analizaţi
2. Desenul structurii analizate
3. Modelul cu M.E.F.
    - Discretizarea modelului
    - Alegerea tipului de element finit
    - Alegerea proprietăţilor de material

FAZA II - PROCESAREA

FAZA III - POSTPROCESAREA

Fig. 1. Fazele analizei cu elemente finite

REZULTATE

În urma aplicării forţei de 1 Newton în sens intruziv se prezintă grafic valorile tensiunilor din zona cervicală şi zona apicală din ţesutul periodontal. În figura 2 sunt reprezentate stările de tensiuni corespunzătoare a 2 din totalul de 18 cazuri de încărcare în ipoteza că ţesutul periodontal este un material izotrop. S-a studiat şi starea de tensiuni corespunzătoare aceloraşi 18 cazuri de încărcare în ipoteza anizotropiei ţesutului periodontal, stările de tensiuni din ţesutul periodontal în ipoteza reducerii modulului de elasticitate pe direcţia axului dintelui cu 25%, 50% şi, respectiv, 75% din valoarea modulului de elasticitate pe direcţie perpendiculară fiind prezentate *in extenso* în (4). Pentru a avea o imagine globală asupra influenţei ipotezei anizotropiei asupra stării de tensiune din ţesutul periodontal a fost analizată

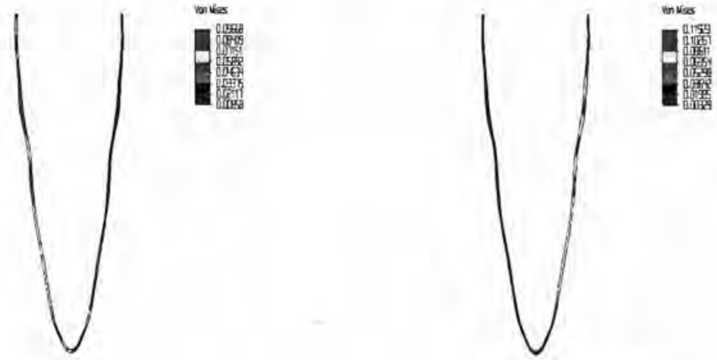


Fig. 2 Tensiuni în ţesutul periodontal în ipoteza comportării acestuia ca material izotrop

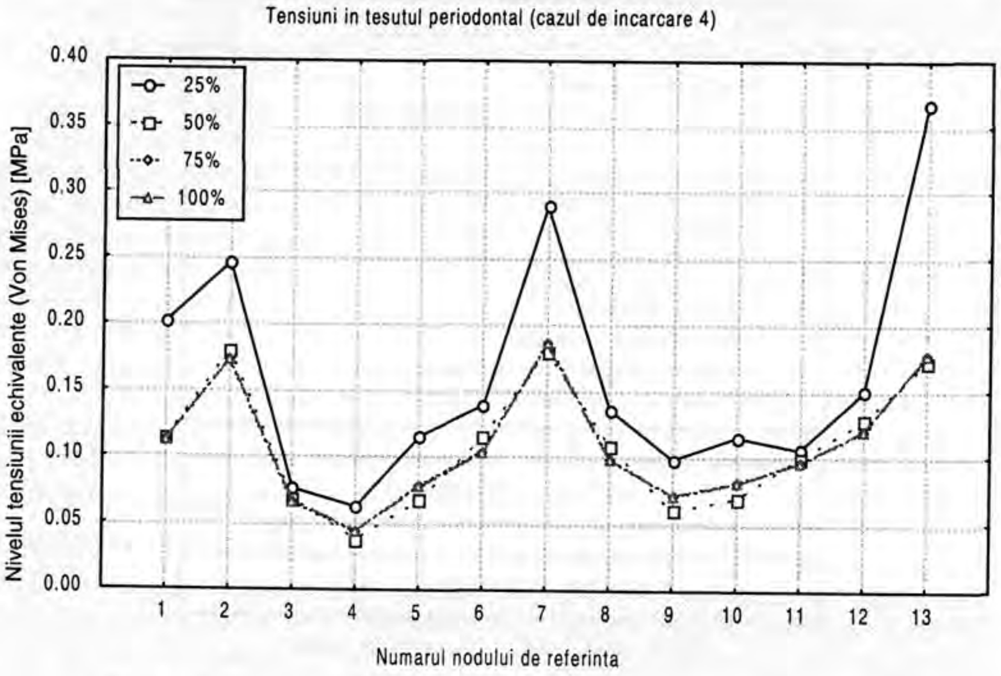


Fig. 3 Influenţa anizotropiei asupra stării de tensiune din ţesutul periodontal

variaţia tensiunilor echivalente Von Mises în 13 puncte egal distanţate pe conturul ţesutului periodontal (fig. 3).

Cea mai mare valoare a tensiunii înregistrate a fost de $4.38 \cdot 10^{-2}$ MPa, în zona cervicală, căpătând cea mai mică valoare în punctul opus celui de aplicare a forţei. Valorile tensiunilor înregistrate în zona periapicală sunt mult mai mici decât cele evidenţiate în zona cervicală (5). În concluzie, se poate afirma că starea de tensiune principală este reflectată de compresiunea ligamentelor periodontale, prezentă în zonele de maximă solicitare (zona cervicală), consecutiv acţiunii unei forţe de intruzie.

Cu cât punctul de aplicare a forţei este plasat mai aproape de marginea cervicală coronară, cu atât valoarea tensiunii din ligamentele pericervicale scade. Analizând diagramele de tensiuni corespunzătoare cazurilor de izotropiei şi anizotropie (75%, 50% şi, respectiv, 25%) pentru cele 18 cazuri de încărcare s-au constatat valori mai mari pentru ultimul caz, care simulează cel mai bine situaţia clinică. În materialul informativ avut la dispoziţie nu au fost găsite rezultate decât despre cazurile de analiză în ipoteza izotropă a ligamentelor periodontale.

Datele obţinute în urma studiului matematic demonstrează că modalitatea de distribuţie a tensiunilor în sistemul ligamentar nu prezintă variaţii majore între datele înregistrate la tineri şi adulţi. Rezultatele subliniază faptul că nivelul tensiunilor în ligamentele periodontale variază în raport cu modificarea proprietăţilor mecanice ale ligamentelor. Valoarea modulului de elasticitate creşte odată cu înaintarea în vârstă a pacienţilor, acesta putând ajunge la valori de circa 10 ori mai mari la persoanele adulte. Coeficientul lui Poisson nu creşte cu aceeaşi rată, dar variaţia acestuia este semnificativă (de la 0,30 la 0,49).

Implicaţia clinică a acestui experiment rezidă în faptul că în tratamentul ortodontic al pacienţilor adulţi este de preferat aplicarea unor sisteme de forţe cu valori mai mici în special în prima fază a terapiei, valori mai mari ale modulului de elasticitate putând determina un risc mai mare privitor la resorbţia radiculară.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Faţă de procedeul prin diferenţe finite, în cadrul căruia aproximarea făcută are un caracter pur matematic, ***metoda elementelor finite*** se bazează pe o concepţie calitativ diferită, aproximarea provenind în urma unei discretizări de natură fizică. Astfel, metoda consideră structura continuă care se cercetează ca fiind alcătuită din mai multe părţi mici, discrete, numite elemente finite, continue în cuprinsul lor şi legate între ele în anumite puncte numite noduri, în care se vor obţine soluţiile problemei. Analiza corpului complex este redusă la studiul elementelor componente ale structurii rezultate prin discretizarea sa. Pentru a cunoaşte comportarea structurii, a întregului, va fi necesar să se cerceteze întâi elementul finit, adică partea motiv pentru care procedeul mai este numit uneori, foarte sugestiv, ***going from part to whole***, adică ***mergând de la parte la întreg***. Aspectul fundamental ale metodei elementelor finite îl constituie generalizarea metodei Rayleigh-Ritz şi Galerkin. Originalitatea ei constă în faptul că procedeul metodelor amintite se aplică nu structurii întregi, ci elementului finit.

BIBLIOGRAFIE

1. Aanicăi C., *Structural Statics*, Ed. „Gh. Asachi" Iaşi, 1995.
2. Imoto Kyomen S., Lee K., Tanne K., Association between force variables and root and bone resorption, *J Dent Res*, 1997, 76, 5, 1176-1185.
3. Smith R., Burstone C.J., Mechanics of tooth movement, *Amer J Orthod Dentofac Orthoped*, 1994, 85, 294-307.
4. Tatarciuc M.S., Bioingineria în tratamentul ortodontic, *Teză de doctorat*, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi, 1999.
5. Tatarciuc M.S., Panaite St., Neumann C.P.P., Mârţu S., Ciobanu O., Aanicăi C., Testarea parametrilor biomecanici ai încrustaţiilor corono-radiculare în raport cu solicitarea suportului dento-parodontal, *Revista Medicina stomatologică*, 1999.

NOUTATE

BOALA CELIACĂ ŞI HIDROPERICARDUL

Autori austrieci au remarcat la 13 din 26 copii cu boală celiacă prezenţa lichidului pleural la examenul ecografic. Pacienţii cu hidropericard nu au prezentat diferenţe faţă de cei fără hidropericard, în ceea ce priveşte EKG, Rx toracic, hemoleucograma, enzime serice, proteine serice, fierul seric. Valorile seleniului seric au fost scăzute şi anticorpii antiendomisiali au fost crescuţi la pacienţii cu hidropericard. Aceştia au prezentat şi o frecvenţă mai crescută de infecţii virale. Frecvenţa crescută a hidropericardului la copii cu boală celiacă pare să fie guvernată de un mecanism multifactorial: creşterea anticorpilor antiendomisiali şi scăderea seleniului ar putea juca un rol predispozant, iar infecţia virală reduce competenţa imună în paralel cu scăderea abilităţii de a elimina radicalii liberi toxici, care duce la disfuncţii ale vaselor de sânge, cu apariţia hidropericardului asimptomatic. Faptul că majoritatea pacienţilor au fost diagnosticaţi în timpul sezonului rece, cu anamneze evidente de infecţie virală uşoară înaintea diagnosticului şi faptul că pacienţii adulţi cu cardiomiopatie dilatativă arată o prevalenţă crescută pentru boala celiacă, autorii susţin ideea că boala celiacă este de natură sistemică (Riccasona M., Rosipal E., *Wienklin Wochenschr*, 2000, 112(1), 27-31)

Doina Mihăilă

NOUTĂŢI

MODIFICAREA AMPLITUDINII UNDEI T - MARKER PRECOCE DE ALTERARE A DEPOLARIZĂRII VENTRICULARE LA HIPERTENSIVI

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) reprezintă risc de aritmii ventriculare şi moarte subită cardiacă. În HVS sunt alterate canalele ionice în faza de repolarizare precoce. Prelungirea potenţialului de acţiune este determinată de anomalii ale canalelor de potasiu ce apar în miocitele hipertrofiate. Depozitele de ţesut fibros în inima hipertrofiată duc la o creştere a inotropismului şi a întinderii fibrelor miocardice şi pot da alterări ale depolarizării ventriculare.Heterogenitatea repolarizării ventriculare este un important factor proaritmic. Dispersia intervalului QT a fost propusă să reflecte inomogenitatea repolarizării ventriculare dar are o slabă reproductibilitate în clinică. Alte metode neinvazive pentru cuantificarea anomaliilor repolarizării ventriculare sunt încă limitate. Analiza morfologiei undei T este o nouă metodă pentru cuantificarea repolarizării ventriculare, fiind propusă de o echipă de cercetători de la St' George's Hospital Medical School din Londra. Autorii arată că amplitudinea undei T şi dispersia QT au fost diferite semnificativ între pacienţii hipertensivi şi martori, în timp ce QT max. şi minim nu diferă în cele 2 grupe. Numai amplitudinea undei T a fost diferită la pacienţii hipertensivi faţă de control, fără criterii ecg de HVS. Dispersia QT la hipertensivi scade şi poate aprecia eficacitatea tratamentului antihipertensiv, însă nu există o reproductibilitate bună a măsurătorilor dispersiei QT. În studiul prezentat nu au fost diferenţe la cei cu HVS faţă de cei din grupul de control. Amplitudinea undei T($>100\mu V$) a fost semnificativ mai joasă la pacienţii hipertensivi cu HVS faţă de cei hipertensivi fără HVS şi cei din grupul de control. Amplitudinea undei T poate servi astfel ca un marker precoce auxiliar de heterogenitate a repolarizării în HTA. Studii viitoare corelate cu modificările ecocardiografice vor aduce mai multe date şi vor confirma sau nu aceste modificări electrocardiografice (Dilaveris P., Gioalafos E., Poloniecki J., Hnatkova K., Richter D., Andrikopoulos G., Lazaki E., Gioalafos J., Malik M., Changes of the T-Wave Amplitude and Angle: An Early Marker of Altered Ventricular Repolarization in Hypertension, *Clin Cardiol*, 2000, 23, 600-606).

F. Mitu

ROLUL EFORTULUI FIZIC ASUPRA VARIABILITĂŢII FRECVENŢEI CARDIACE

Efectul protectiv al efortului fizic în prevenirea morţii subite a fost demonstrat de mai multe studii. Metaanalize la pacienţi post infarct miocardic supuşi programelor de reabilitare cardiacă au arătat o reducere semnificativă în decesele de origine cardiovasculară sau decesele totale. Mecanismul acestui efect protectiv era neclar, deşi s-a presupus modularea sistemului nervos autonom (indicat prin bradicardia de repaus care poate influenţa pragul ischemiei miocardice şi al fibrilaţiei ventriculare). Variabilitatea frecvenţei cardiace care explorează neinvaziv interacţiunea sistemului nervos simpatic-parasimpatic a fost găsită în mai multe studii recente în relaţie cu modificarea sistemului nervos autonom. Recent studiul efectuat de o echipă de cercetători de la Universitatea din Los Angeles, California a arătat că efortul fizic dozat, supravegheat, la bolnavii coronarieni în faza 2 de recuperare cardiovasculară, timp de 24 de săptămâni, poate influenţa variabilitatea frecvenţei cardiace (apreciată prin monitorizare Holter 24 de ore) în special atunci când pragul atins în cursul efortului fizic depăşeşte 1,5 METS. Acest studiu concluzionează că antrenamentul fizic scade riscul de moarte subită prin creşterea tonusului vagal influenţând benefic pragul ischemic şi scăzând riscul de fibrilaţie ventriculară (Pardo Y., Merz N.B., Velasquez I., Labrador M.P., Agarwala A., Peter C.T., Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect, *Clin Cardiol*, 2000, 23, 615-620).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

RÉGÉNÉRATION PARODONTALE A DÉRIVÉS DE LA MATRICE PROTEIQUE DE L'EMAIL (EMDOGAIN) - ÉVALUATION CLINIQUE

Silvia Mârţu*, V. Burlui*, Constanţa Mocanu, Norina Forna***
*Université de Médecine et Pharmacie „Gr. T. Popa" Iaşi,
Départament de Parodontologie
Départament de Prothétique Dentaire
**Université „Apollonia" Iasi,
Départament d'Odontologie et Parodontologie

PERIODONTAL REGENERATION WITH ENAMEL DERIVATE PROTEINS (EMDOGAIN) - CLINICAL EVALUATION (Abstract) : The study was undertaken in order to evaluate the effect of Emdogain as an adjuvant in periodontal surgery in promoting bone level gain, compared to bone levels after surgery. *Method*. The study was realised on 6 patients. who had pair test sites and control sites. Two interproximal sites were selected in each patient at a distance from each other, in the same maxilla, with infra-osseous defects with depth ≥ 4 mm and widh ≥ 2 mm. The patients were followed on a long term period, initially and after 8 and 16 months *Results*. The average values of the clinical attachement level were evaluated both in the test sites and in the control group at 8 months and 16 months, The radiografic osseous level continued to recede at the group treated with Emdogain, and in the control group it remained at its initial level. The radiographic gain was ascertained after 16 months. *Conclusion*. This study proves that the topic use of Emdogain as an adjuvant, during periodontal deffects surgery, on radicular surfaces, determinates a gain in the clinical attachment and an osseous gain observed on X-rays. **Key words:** PERIODONTAL REGENERATION, ENAMEL MATRIX PROTEINS, CEMENT, ATTACHMENT.

INTRODUCTION

L'utilisation des protéines de la matrice de l'émail dans la stimulation de la régénération parodontale (9) part du fait que ces protéines sont actives lors de l'embryogenese du cément, du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. Le développement et l'approbation d'un nouveau matériel - les protéines de la matrice de l'émail pour la régénération parodontale, ouvrent une nouvelle époque dans la thérapie régénérative parodontale par l'introduction de nouvelles méthodes thérapeutiques (3) qui agissent au niveau cellulaire et moléculaire afin de permettre la guérison des plaies parodontales.

Le fait que les tissus parodontaux abritent des cellules ayant la capacité de faire régénérer le parodonte a conduit a l'implémentation de méthodes cliniques destinées a la restauration du support parodontal par la stimulation du potentiel régénérateur de ces populations de cellules (4).

Par exemple, les protéines morphogénétiques osseuses (12) sont censées avoir un potentiel de régénération des tissus minéralisés, y compris des tissus parodontaux (7,8). Un autre exemple est constitué par l'utilisation des protéines associées au cément dans la régénération des tissus parodontaux (3).

La matrice de l'émail est censée régler l'initiation, la propagation, l'achèvement et la maturation des cristaux de hydroxiapatite de l'émail. Les protéines majeures de la matrice de l'émail sont connues sous le nom d'amélogénines et elles constituent environ 90% des protéines. On a constaté que la matrice de l'émail fonctionne, par sa fraction amélogénine, dans l'induction de la formation du cément acellulaire (2), comme résultat de l'interaction matrice-cellule. L'exposition des cellules du follicule dentaire à la matrice de l'émail in vivo induit la formation d'un tissu dur, à la surface de la matrice, semblable au développement du cément coronarien (4, 11). Une condition sine qua non dans l'établissement des procédures cliniques de régénération parodontale c'est la connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires chargés de régler la régénération des tissus parodontaux (13).

L'étude a pour but l'évaluation de l'effet Emdogain (l'Amélogénine) - dérivé de la matrice protéique de l'émail, utilisé comme adjuvant dans la chirurgie parodontale, dans le but de la régénération tissulaire parodontale.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a été réalisée sur 6 patients à défauts infra-osseux de profondeur qui dépassait 4mm et une largeur de minimum 2mm, mesurées par sondage et évaluation radiographique. Chaque patient dans cette étude avait au moins deux défauts situés a distance l'un de l'autre, ainsi un situs a servi comme contrôle, tandis que dans l'autre on a appliqué l'Emdogain. La sélection de situs a été faite intraopératoire, seulement ceux a 1-2 parois bénéficiant de l'application de l'Emdogain. Les situs devaient être inactifs, ce qui a supposé la réalisation en entier de la thérapie étiologique : le contrôle de la plaque, détartrage, surfaçage, antibiothérapie.

Le préparé Emdogain est produit par la firme Biora - Suède, sous forme de poudre lyophilisée de la composante protéique de la matrice de l'émail, et sous forme liquide - propylene glycol alginé (PGA), dans des flacons séparés gardés au réfrigérateur. Ce produit contient des protéines de la famille de l'amélogénine, constituant hydrophobe des protéines de la matrice de l'émail. Elles agregent, et deviennent pratiquement insolubles au pH physiologique et à la température du corps. Le véhicule utilisé c'est le propylene glycol alginé (P.G.A.), solution aqueuse à pH 4,0.

La procédure chirurgicale a consisté dans l'élévation d'un lambeau muco-périostique d'épaisseur totale et l'exposition de l'os alvéolaire. On a cureté le tissu de granulation, en obtenant un acces complet à la surface radiculaire. On a complété le détartrage, le curetage et le surfaçage radiculaire jusqu'à l'obtention d'une surface lisse et propre. On les a exécutées dans des conditions d'isolement afin d'éviter la contamination du champ opératoire.

La plaie a été lavée avec du sérum physiologique dans le but d'éloigner les débris, et puis séchée par tamponnement doux avec des compresses stériles. On a réalisé le traitement acide des surfaces radiculaires pour enlever le smear-layer, avec de l'acide ortho--phosphorique 37% pendant 15 secondes ; la plaie a été par la suite lavée de nouveau avec de la solution isotonique afin d'éloigner l'acide. Le conditionnement acide de la surface radiculaire a le rôle de favoriser la précipitation des protéines de la matrice de l'émail sur une surface radiculaire dépourvue de débris organiques.

Le gel résulté par la preparation des deux components de l'Emdogain a été déposé a l'aide de la seringue a partir du niveau le plus apical de l'os jusqu'a l'entier recouvrement de la surface radiculaire exposée, en couche uniforme.

On a répositionné et suturé le lambeau de façon que toute la surface radiculaire préparée soit recouverte par le lambeau. Une légere pression a été exercée avec une compresse stérile sur la surface du lambeau, puis on a appliqué un pansement parodontal.

On a recommandé antibiothérapie de protection a Amoxyciline (375 mg) + Métronidazol (250 mg) trois fois par jour, le schéma commençant un jour avant l'intervention et elle a été poursuivie 10 jours postopératoire.

Deux semaines apres l'intervention, les sutures ont été enlevées. Postopératoire et le long de six semaines on a administré des lavages oraux à Clorhexidine.

RESULTATS :

On a évalué cliniquement la profondeur au sondage et, radiographiquement, le niveau osseux, 8 et 16 mois apres.

La profondeur au sondage et le niveau d'attachement clinique ont été mesurés a l'aide d'une sonde manuelle graduée, en six points autour de chaque dent expérimentale (surface vestibulaire et linguale et les angles de ligne).

Toutes les mesures ont été ajustées au millimetre le plus proche. De plus, on a enregistré la présence ou l'absence de la plaque bactérienne adjacente a l'extrémité de la gencive dans les mêmes localisations (fig. 1, 2).

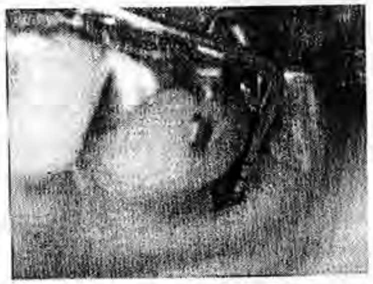


Fig. 1. Profondeur au sondage préopératoire.

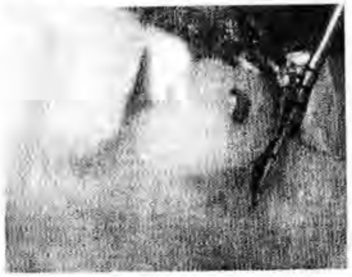


Fig. 2. Réduction de la profondeur de la poche à 16 mois postoperatoire.

L'évaluation clinique à huit mois postopératoire a démontré la réduction de la profondeur au sondage dans le situs test d'une moyenne de 7 mm avant le traitement à 2,7 mm environ après 8 mois par rapport aux situs de contrôle ou le gain d'attachement était de 1,5 mm en moyenne.

Les radiographies de chaque patient ont été réalisées avec le même appareil à chaque évaluation et les procédures ont été standardisées (fig.3,4,5).

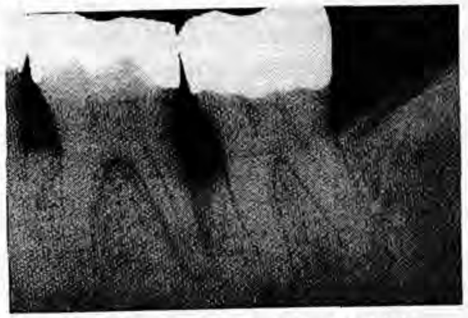


Fig. 3. Image radiographique initiale.

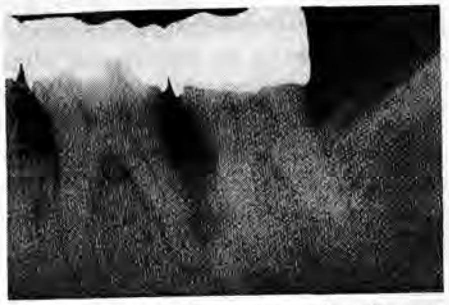


Fig. 4. Image radiographique 8 mois post intervention.

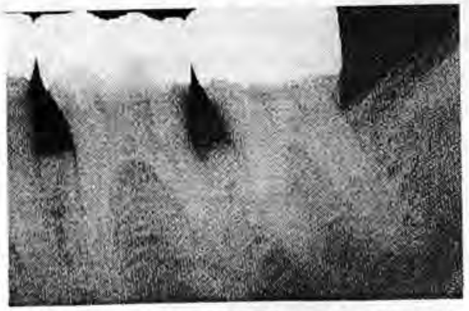


Fig. 5. Image radiographique 16 mois post intervention.

Les points anatomiques de référence utilisés pour les mesures sur radiographie ont été : de l'apex au JAC et de l'apex à la limite apicale de la lésion osseuse. Le gain radiographique d'os a été mesuré en millimetres et rapporté au niveau théorique (1 mm sous JAC).

DISCUSSIONS

L'efficacité de l'utilisation de l'Emdogain en comparaison avec la technique chirurgicale simple de notre étude est comparable aux résultats obtenus par Zetterstrom, Heijl. Ainsi, le gain radiographique d'os a été de 1,2 mm apres 8 mois et de 1,8 mm a 16 mois, pendant que dans le groupe de contrôle, le gain a été de 0,3 mm en moyenne à 8 mois et il n'a pas changé jusqu'à la fin de l'étude. Il est évident de notre étude que l'efficacité de l'Emdogain peut être observée initialement par l'amélioration des parametres de sondage, pendant que la croissance osseuse apparaît de façon plus évidente apres 2 mois et elle va croissant (10). Il faut remarquer que, en ce qui concerne le niveau clinique d'attachement et la profondeur au sondage, le gain absolu est beaucoup plus grand que le gain d'os et la mesure par sondage ne fait pas de discrimination entre les tissus, mais une résistance élevée à la pression de ces tissus peut être évaluée.

L'application de l'Emdogain est une procédure en soi et ne dépend pas de la technique. De plus, cette technique peut être utilisée en conjonction avec d'autres thérapies de régénération tissulaire.

Le succes de la technique dépend aussi de la coopération du patient puisqu'un rôle très important revient à l'éloignement des facteurs d'irritation locale – la plaque bactérienne, autant par le médecin que par le patient (1).

Les résultats obtenus dans notre étude indiquent le fait que l'utilisation d'un dérivé de la matrice de l'émail comme adjuvant de la thérapie chirurgicale peut fournir une technologie alternative à potentiel de régénération parodontale utilisable dans la pratique.

L'utilisation de l'Emdogain mène à la régénération osseuse dans des conditions ou des barrières physiques pour la création de l'espace parodontal ne se sont pas interposées, fait qui porte a la conclusion que l'application des protéines de la matrice de l'émail sur la surface radiculaire mène en fait à une répétition du processus de développement normal des tissus parodontaux. Les études de Hammarstrom, Heijl, Gestrelius (4, 5, 6) confirment le fait que par l'utilisation de l'Emdogain il est possible d'induire l'utilisation de tous les tissus parodontaux : cément radiculaire, ligament parodontal, et os alvéolaire, d'une façon semblable au développement normal de ces tissus.

Le mécanisme qui se trouve à la base de l'initiation du processus de régénération parodontale semble être constitué par l'interaction matrice-cellule entre l'agrégat amélogénine de l'émail en développement et les cellules du ligament parodontal.

CONCLUSIONS

Notre étude démontre l'efficacité de l'Emdogain comme adjoint de la chirurgie parodontale. Par l'utilisation de l'Emdogain il est possible d'induire la régénération de tous les tissus parodontaux : cément radiculaire, ligament parodontal et os alvéolaire, d'une façon semblable au développement normal de ces tissus.

Les résultats obtenus dans notre étude indiquent le fait que l'utilisation d'un dérivé de la matrice de l'émail comme adjuvant de la thérapie chirurgicale peut fournir une technologie alternative à potentiel de régénération parodontale utilisable dans la pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dumitriu H.T., Dumitriu, S., *Parodontologie*. Ed. Viaţa Medicală, Bucureşti, 1997.
2. Gestrelius S., Andersson C., Lindstrőm L., Hammarstrőm L., Somerman M., In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative, *J Clin Periodont*, 1997, 24, 9, 685-692.
3. Gestrelius S., Andersson C., Johanson A.C., Petterson E. Brodin A., Rydhag L., Hammarstrőm L., Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization, *J Clin Periodont*, 1997, 24, 9, 678-684.
4. Hammarstrőm L., Enamel matrix, cementum development and regeneration, *J Clin Periodont*, 1997, 24, 9, 658-668.
5. Heijl L., Periodontal regeneration with matrix derivative in one human experimental defect. A case report, *J Clin Periodont*, 1997, 24, 9, 693-696.
6. Heijl L., Heden G., Svardstrőm G., Östgren A., Enamel matrix derivative Emdogain® in the treatment of infra-bony periodontal defects, *J Clin Periodont*, 1997, 24, 9, 705-714.
7. Hirooka H., The biologic concept for the use of enamel matrix protein : True periodontal regeneration, *Quintessence Int*, 1998, 29 ; 621-630.
8. Lamont MacNeil R., Somerman M., Development and regeneration of the periodontium : parallels and contrasts, *Periodontology 2000*, 1999, 19, 8-20.
9. Mârţu S., Burlui V., Mocanu C., Forna N., Pendefunda V., Bazele biologice ale regenerării parodontale cu derivaţi din matricea proteică a smalţului (Emdogain), *Medicina Stomatologică*, 2000, 4, 2, 12-14.
10. Mârţu S., Burlui V., Mocanu C., Forna N., Evaluarea clinică a efectului Emdogain®-ului în regenerarea parodontală, *Medicina Stomatologică*, 2000, 4, 2, 23-25.
11. Spahr A., Hammarstrőm L., Response of dental follicular cells to the exposure of denuded enamel matrix în rat molars, *Eur J Oral Sci*, 1999, 107, 360-367.
12. Wember-Mathes D., Factori de creştere. Proteine morfogenetice osoase şi proteine ale matricii smalţului, *Medicina Stomatologică*, 2000, 3, 1, 45-47.
13. Zetterstrőm O. et al, Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects, *J Clin Periodont*, 24, 9, 1997, 697-704.

NOUTATE

LA GRANIŢA DINTRE ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ ŞI ANATOMIA PATOLOGICĂ

Endoscopia digestivă asigură un aport diagnostic major prin evidenţierea aspectului macroscopic al leziunilor. Diferenţierea dintre un polip hiperplazic şi neoplasmul *in situ*, dintre un ulcer malign şi unul benign, evidenţierea displaziei la bolnavii cu rectocolită ulcero-hemoragică sau la cei cu esofag Barrett necesită prelevarea de biopsii repetate şi efectuarea unui examen histologic. Tomografia cu lumină coerentă (OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY) este o metodă recent dezvoltată pentru a extinde abilitatea diagnostică a examenului endoscopic dincolo de bariera mucoasei digestive. Aceasta metodă se bazează pe principiul interferometriei prin care două raze identice de lumină sunt proiectate în ţesutul ţintă şi respectiv intr-o ţintă de referinţă mobilă, măsurându-se apoi diferenţele dintre timpii de reflecţie. Rezoluţia axială a imaginii astfel obţinute este de aproximativ 1 micron. Imaginea astfel obţinută este foarte asemănătoare cu imaginea prin microscopie optică. (Bouma B.E., Tearney G.J., Compton C.C., Nishioka N.S., High-resolution imaging of the human esophagus and stomach in vivo using optical coherence tomography, *Gastrointest Endoscopy*, 2000, 51, 4, 1, 467-474 and Sivak M.V. Jr., Kobayashi K., Izatt J.A., Rollins A.M., Ungrunyawee R., Chak A., Wong R.C.K., Isenberg G.A., Willis J., High-resolution endoscopic imaging of the GI tract using optical coherence tomography, *Gastrointest Endoscopy*, 2000, 51, 4, 1, 474-480)

Vasile Drug

NOUTĂŢI

DISFUNCŢIA ENDOTELIALĂ LA BĂRBAŢII CU PARTICULE MICI LDL

Particulele mici dense de LDL reprezintă un risc crescut pentru bolile cardiovasculare. Mecanismele implicate în creşterea aterogenităţii includ accentuarea oxidării, scăderea legării de receptorii LDL şi creşterea legării de peretele arterial. Particulele mici de LDL se asociază de asemenea cu creşterea trigliceridelor şi scăderea concentraţiei HDL colesterolului şi a rezistenţei la insulină. Vasodilataţia dependentă de endoteliu este diminuată în arterele coronariene aterosclerotice. Deşi creşterea concentraţiei LDL colesterolului a fost asociată cu disfuncţia endotelială, nu este clar dacă indivizi cu hipertrigliceridemie şi concentraţii scăzute ale LDL colesterolului au disfuncţie endotelială. O echipă de cercetători de la Helsinki University Central Hospital a determinat in vivo funcţia endotelială la 34 de bărbaţi sănătoşi prin măsurarea răspunsului fluxului sanguin din braţ la perfuzia arterială intrabrahială de acetilcolină şi nitroprusiat sodic. Mărimea particulelor LDL de vârf a fost măsurată prin gradientul electroforezei pe gel. Bărbaţi cu particule mici LDL (diametru LDL $< 25,5$ nm) au avut un răspuns al fluxului sangvin la ACh cu 39% mai redus decât bărbaţii cu particule mari LDL (diametrul LDL$>25,5$ nm). Cele două grupe au avut cocentraţii comparabile ale LDL colesterolului, tensiunii arteriale, glicemiei, indexului de masă corporală. Numai mărimea LDL (nu însă şi HDL colesterolul sau trigliceridele) a fost corelată semnificativ cu vasodilataţia dependentă de endoteliu. Autorii concluzionează că particulele LDL mici sunt asociate cu disfuncţia endotelială in vivo independent de concentraţiile HDL, LDL colesterolului şi ale trigliceridelor. (Vakkilainen J., Makimattila S., Seppala A., Vehkavaara S., Lahdenpera S, Groop H.P., Taskinen M.R., Jarvinen H.Y., *Circulation,* 2000, 102, 716 - 721.)

F. Mitu

ACTIVAREA PLACHETARA SI DISFUNCTIA ENDOTELIALA POST VALVULOPLASTIE MITRALA CU BALON

Valvuloplastia mitrală percutană cu balon (VMPB) este asociată cu un risc de tromboembolism sistemic de 2 - 3%. În timpul VMPB una sau mai multe din comisurile valvulare sunt posibil traumatizate la nivel endotelial influenţând şi globulele roşii. Deşi staza sanguină este de obicei rezolvată, contrastul spontan la ecocardiografie transesofagiană fie persistă, fie se dezvoltă la nivelul atriului stâng. Modificările sanguine care apar la lezarea endoteliului consecutiv intervenţiei de dilataţie (VMPB) pot iniţia mecanismul de agregare plachetară şi creşte riscul de trombogeneză. Un grup de cercetători de la City Hospital din Birmingham au arătat recent că la bolnavi cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială există un nivel crescut al factorului von Willebrand (FvW) şi al fibrinogenului, sugerând creşterea disfuncţiei endoteliale şi a coagulării faţă de un grup martor. Creşterea nivelelor de P selectină imediat şi la 24 de ore post intervenţie (VMPB) asociate cu creşterea nivelelor FvW la 24 de ore post VMPB sunt corelate cu creşterea activării plachetare şi disfuncţia endotelială la aceşti pacienţi. Aceste modificări pot contribui la riscul crescut de tromboembolism după VMPB şi sugerează necesitatea introducerii terapiei antitrombotice după VMPB (Goldsmith I.R.A., Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Increased platelet activation and andotelial dysfunction in patients with atrial fibrillation immediately following percutaneous balloon mitral valvuloplasty, *Clin Cardiol*, 2000, 23, 587-590).

F. Mitu

CAZURI CLINICE

DIFICULTĂŢI ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI FEBRIL PRELUNGIT LA SUGAR

Egidia Miftode*, V. Luca*, Florica Dănilă*, Carmen Corcaci*
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica de Boli Infecţioase

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF PROLONGED FEVER IN INFANTS (Abstract): We report the case of an infant with cytomegalovirus (CMV) infection who developed a nosocomial sepsis of mixed etiology. Fever failed to decrease despite long -time and sustained antibiotic therapy. Treatment with an antiviral agent following the detection of CMV antibody of the IgM class resulted in clinical improvement and subsequent full recovery. We suggest that the diagnosis of CMV infection should be considered even in immunocompetent patients in whom antibiotic therapy fails. **Key words:** PROLONGED FEVER, CMV INFECTION.

În cursul diagnosticării unei febre prelungite medicul se confruntă cu numeroase probleme ridicate de spectrul mare al bolilor infecţioase şi neinfecţioase. În cazul bolilor infecţioase, o importanţă majoră pentru diagnostic o au vârsta, regiunea geografică de provenienţă, statusul imunitar al gazdei şi implicarea factorilor iatrogeni. Cazul prezentat de noi în cele ce urmează este sugestiv pentru ilustrarea dificultăţilor de diagnostic ale unui sindrom febril prelungit.

Sugarul, C.P., în vîrstă de 2 luni, sex feminin, a fost internat în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 23.08.-15.12.1999, fiind transferat de la spitalul Clinic de Pediatrie unde a stat spitalizat anterior, timp de 12 zile.

Afecţiunea a debutat brusc, cu 14 zile anterior internării cu febră, agitaţie psihomotorie, vărsături şi numeroase scaune diareice, apoase. La spitalul de Pediatrie a fost etichetată ca fiind o enterocolită acută cu Campylobacter şi tratată cu Eritromicină. Efectuarea unei puncţii lombare relevă o pleiocitoză minimă (17 leucocite/mm^3), şi, dat fiind contextul epidemiologic de meningită virală, copilul este dirijat în serviciul de Boli Infecţioase.

Copilul a avut la naştere greutatea de 2500g, scor Apgar 9 şi a fost alimentat natural timp de o lună. De menţionat că evoluţia în cursul sarcinii nu a fost marcată de evenimente neobişnuite.

Examenul clinic la internare a permis obiectivarea următoarelor date: temperatura 37,5°C, dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei, splenomegalie gradul I, fontanela normotensivă, absenţa semnelor de deshidratare.

Datele hematologice şi constantele biochimice efectuate la internare şi cu o zi anterior externării sunt redate în tabelul I.

Deoarece copilul continua să prezinte scaune semiconsistente verzui în context febril s-a suspectat un sepsis cu bacili gramnegativ, s-au recoltat hemoculturi şi s-a iniţiat tratament etiologic cu Pefloxacină şi Ceftriaxonă asociat regimului igieno-dietetic. S-a practicat o primă denudare venoasă încă de la internare, urmată, pe parcursul spitalizării, de alte trei denudări şi de o cateterizare a venei subclaviculare, abordul venos fiind necesar pentru administrarea parenterală a terapiei.

Coproculturile, serologia HIV, IDR şi primele hemoculturi au fost negative. Radiografia pulmonară, de antre, ecografia abdominală şi ecocardiografia nu au evidenţiat aspecte patologice.

TABELUL I
Examene de laborator la internare şi anterior externării

ex. de laborator	la internare	la externare
Hematii (/mm³)	3 600 000	4 500 000
Hb (g%)	10,5	9,2
Leucocite (/mm³)	8100	9700
PN (%)	32	34
E (%)	5	2
Lf (%)	59	57
Trombocite (/mm³)	310 000	630 000
VSH (mm/h)	45	25
uree (g/l)	0,24	0,28
Proteine totale (g/l)	52	69
TGP (UI)	25	12

Din hemoculturile efectuate în a 12 a zi de spitalizare, sub antibioterapie şi în a 47-a zi, dar în pauză terapeutică, s-a izolat *Stafilococcus epidermidis*, respectiv Stafilococ hemolitic. Însămânţarea cateterului în a 20-a zi de la internare a permis evidenţierea unui Enterococ, sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolaţi fiind detaliată în tabelul II.

În perioada 23.08-25.10 1999 (63 zile) s-au efectuat remanieri succesive ale antibioterapiei, acestea fiind motivate de datele microbiologice şi clinice (persistenţa febrei), schemele terapeutice utilizate fiind următoarele: Ceftazidimă şi Netilmicină, Vancomicină şi Cefoperazonă, Imipenem şi Vancomicină, şi monoterapie cu Imipenem.

Este de remarcat faptul că după primele 7 zile de tratament starea generală a copilului a fost foarte bună, menţinându-se astfel pe tot parcursul spitalizării în ciuda sindromului febril de tip septic, cu valori ale temperaturii de până la 39°C (2-3 croşete febrile/zi). Astfel, s-a constatat o creştere în greutate de la 4100g la 6200g, copilul nedezvoltând nici o localizare septică secundară.

După 63 de zile de spitalizare, planul de investigaţii al sindromului febril este extins cu recoltarea de hemoculturi pe mediul Sabouraud şi prelevarea unei prime probe pentru determinarea serologică a unei infecţii cu citomegalovirus (CMV).

Terapia cu Fluconazol, introdusă după o pauză de antibiotice de 7 zile, şi continuată timp de 5 zile nu determină modificări ale aspectului curbei febrile. În aceeaşi perioadă, prin testul ELISA, se constată prezenţa anticorpilor de tip IgM anti CMV fapt care a impus tratamentul cu Aciclovir 10 mg/kg în trei prize zilnic timp de 3 săptămâni, apirexia obţinându-se în decurs de 5 zile.

Copilul a fost externat după o perioadă de 110 zile se spitalizare cu diagnosticul:

1) Sepsis nosocomial cu etiologie mixtă: *Stafilococcus epidermidis,* Enterococ şi Stafilococ hemolitic
2) Infecţie cu CMV formă febrilă.

TABELUL II
Sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolaţi

Microorganism	Sensibilitate	Rezistentenţă
Staf. epidermidis (HC) (ziua 12)	Str, Novo, Vanco, Cefoperazonă, Carbenicilină, Sulbactam	Cloramfenicol, K, Ampi, Genta, P, Oxa, Eritro, Rifa, Linco
Staf. hemolitic (HC) (ziua 47)	Novo, Linco, Genta, Vanco, Amoxi, Ciproflox, Amika, Imipenem	Str, Cl, Tetra, K, Ampi, Eritro, P, Rifa, Oxa,
Enterococ (culturi cateter) (ziua 20)	Cl, Vanco, Novo	Str, Tetra, K, Ampi, Eritro, Rifa, Linco, Amoxi, Ciproflox, Ceftriaxona, Imipenem, Amika

Str: Streptomicină; Cl: Cloramfenicol; K: Kanamicină; P: Penicilină G; Oxa: Oxacilină; Vanco: Vancomicină; Amika: Amikacină; Linco: Lincomicină; Rifa: Rifampicină

COMENTARII

Infecţia cu CMV, entitate frecvent întâlnită la persoane imunodeprimate, a fost documentată pe baza examenului serologic la un sugar fără tare imunologice. Infecţia nu a evoluat cu afectare viscerală, deşi, meningita limfocitară şi manifestările dispeptice, incluzând diareea şi meteorismul, ar putea fi interpretate ca fiind meningită cu CMV, respectiv colită cu aceeaşi etiologie.

Deşi în literatură sunt descrise doar 15 cazuri de colită cu CMV la persoane imunocompetente, ar fi fost interesant de extins investigaţiile paraclinice în acest sens şi la cazul descris, şi anume: colonoscopie, examen histologic (pentru evidenţierea incluziilor virale) şi sigmoidoscopie. Colita cu CMV poate avea o evoluţie autolimitată, sau, poate fi complicată de hemoragii digestive, megacolon toxic şi perforaţie (5). În acest caz, deşi sugarul nu a putut beneficia de antivirale anti CMV mai potente (Foscarnet, Ganciclovir), evoluţia sub Aciclovir a fost rapid favorabilă.

În ceea ce priveşte calea de transmitere, infecţia cu CMV a fost cel mai probabil dobândită perinatal, eventual în cursul primei spitalizări. Studii efectuate în America de Nord pe loturi de persoane ce lucrează în domeniul sanitar menţionează o prevalenţă a seropozitivităţii pentru CMV cu limite între 33 şi 80% (1,3)

Sepsisul diagnosticat la acest sugar întruneşte criteriile de definire a unei infecţii nosocomiale: absenţa la internare, izolarea agenţilor patogeni după manevrele de cateterizare, sensibilitatea acestora sugerând faptul că sunt germeni de spital cu o rezistenţă extinsă la numeroase antibiotice (4). Dintre cauzele bacteriemiei nosocomiale, cateterizarea venoasă se situează pe locul al III-lea, cu o incidenţă de 20-30% şi cu o mortalitate ce variază de la 14 la 28% (2, 6). Atât stafilococii meticilino-rezistenţi cât şi enterococii rezistenţi la vancomicină sunt citaţi din ce în ce mai frecvent în literatură ca fiind implicaţi în producerea infecţiilor pe cateter (7).

În concluzie, infecţia cu CMV trebuie suspectată şi la persoanele imunocompetente care prezintă un sindrom febril prelungit, diagnosticul precoce permiţînd evitarea spitalizărilor prelungite şi a procedeelor invazive care expun pacientul la infecţii nosocomiale, dificil de tratat şi cu prognostic frecvent nefavorabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Brady M.T., Cytomegalovirus infections: occupational risk for health professionals, *Am J Infect Control* 1986, 14, 197-203.
2. Capdevila J.A., Catheter-Related Infection: An Update on Diagnosis, Treatment, and Prevention, *Intern J Infect Dis*, 1998, 4, 230-236.
3. De Schryver J., Glazemakers D., De Bacquer G., De Bacquer E., Risk of Cytomegalovirus Infection Among Educators and Health Care Personnel Serving Mentally Disabled Children, *J Infect*, 1999, 1, 36-40.
4. Gerberding J.L., Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study, *J Infect Dis*, 1994, 170, 1410-1417.
5. Klauber E., Briski L.E., Khatib R., Cytomegalovirus colitis in the immunocompetent host: An overview, *Scand J Infect Dis*, 1998, 30, 559-564.
6. Kluytmans J.A.J.W., Are there measures of proven value to reduce nosocomial acquisition of bloodstream infections?, *Clin Microbiol Infect*, 1999, 5, 2S58-2S62.
7. Spencer R.C., Bacteriemia caused by multi-resistant Gram-positive microorganisms, *Clin Microbiol Infect*, 1999, 5, 2S17-2S28.

NOUTATE

ALGORITM CLINIC DE EFECTUARE A RADIOGRAFIILOR DE GENUNCHI ÎN URGENŢE

Pacienţii cu traumatisme de genunchi sunt frecvent întâlniţi în secţiile de urgenţe (1 milion de cazuri anual în SUA), iar la aproape 85% dintre ei se efectuează radiografii de rutină. Se constată însă că numai la un procent redus de subiecţi (6-12%) se poate identifica existenţa unei fracturi la acest nivel, ceea ce măreşte timpul de aşteptare şi costurile medicale aferente. Recent au fost validate două algoritmuri clinice de efectuare a radiografiilor în traumatismele acute de genunchi. Primul a fost elaborat la Universitatea din Pittsburgh (Pgh) şi a fost obţinut prin analiza retrospectivă a 11 indicatori clinici definiţi pe o serie de 201 pacienţi. Se indică efectuarea radiografiei de genunchi dacă sunt satisfăcute următoarele condiţii : vârsta pacientului peste 55 de ani ; prezenţa durerii pe capul peroneului ; sensibilitate dureroasă a rotulei ; incapacitatea de a realiza flexia genunchiului la 90° ; imposiblitatea mersului pe o distanţă de 4 paşi. Validarea prospectivă a algoritmului Pittsburgh (Pgh) la un număr de 133 pacienţi succesivi a demonstrat o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 80%, cu reducerea cu aproximativ 28% a numărului de radiografii efectuate. Al doilea algoritm, de la Universitatea din Ottawa, a fost obţinut printr-un studiu propectiv efectuat cu ajutorul a 23 de indicatori clinici pe 1047 de pacienţi cu traumatisme de genunchi. Se indică efectuarea examenului Rx în următoarele condiţii : traumatism de genunchi închis sau prin cădere ; vârsta pacientului sub 12 ani sau peste 50 de ani ; imposibilitatea pacientului de a merge 4 paşi. Sensibilitatea iniţială a algoritmului a fost de 100%, iar specificitatea de 54%. Autorii au calculat că utilizarea algoritmului permite diminuarea cu 28% a utilizării examenului radiologic. Un studiu multicentric de validare a celor două algoritmuri a inclus un număr de 934 pacienţi cu traumatisme acute de genunchi care au necesitat efectuarea unui examen radiologic. Incidenţa globală a fracturilor a fost de 11%. În acest studiu, sensibilitatea a fost de 99% pentru algoritmul Pgh şi de 97% pentru studiul Ottawa. Utilizând algoritmul Pgh s-a omis un singur pacient cu fractură, în timp ce algoritmul Ottawa a clasificat greşit trei pacienţi cu fracturi. Specificitatea a fost de asemenea superioară în studiul Pgh (60%) în comparaţie cu algoritmul Ottawa (27%). Diferenţele au fost legate de includerea în algoritmul Pgh a pacienţilor pediatrici şi de definirea variabilă a noţiunii de consult ambulator. Acest studiu de validare demonstrează că ambele algoritmuri prezintă o sensibilitate ridicată pentru identificarea fracturilor de genunchi şi ar putea scădea utilizarea examenului radiologic. Este posibilă ameliorarea alocării resurselor medicale şi diminuarea timpului şi a costurilor de îngrijire (Seaberg D.C., Clinical Decision Rules for Radiography of Acute Knee Injury, *HospiMedica International*, 1999, 11-12, 13-14).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

UN CAZ ATIPIC DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ

Ioana Cristina Luca*, Norina Forna**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Catedra de Histologie, Clinica Endocrinologică Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
**Catedra de Protetică dentară

AN UNUSUAL CASE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (Abstract) : The patient A.M., woman, presented Multiple Endocrine Neoplasia, associating hyperparathyroidism, an adrenal tumor and pancreatic tumor ; one can observe that the disease had features of Multiple Endocrine Neoplasia type-1 (pancreatic tumor), as well as Multiple Endocrine Neoplasia type-2 (MEN-2, pheochromocytoma), while the hyperparathyroidism is common for both two types of the syndrome. The development of the disease is extended over aproximate fourty years of life and finally led to death. The first symptoms appeared during pregnancy, at age 26, when the severe hypeparathyroidism determined bone mass acute loose, with decreasement in height by affecting columnary vertebras, severe bone pain due to bone resorption and soon after symptoms of renal stone disease. The patient suffered two surgical interventions for renal lithiasis. The billiary symptoms required also the surgical removal of the gall bladder, putting the diagnosis of active metabolic stone disease. At age 56, was established the diagnosis of carcinoma of the adrenal cortex, which was solved with surgical therapy. At age 66, digestive symptoms suggested the presence of a carcinoid tumor. Abdominal ultrasonography revealed a well-linned pancreatic tumor of 2-3 centimeters in diameter, probably adenoma. The malignant evolution of this tumor was rapid, leading to death in less than two years. The constant refuse of other inevestigations, by the patient, made us incapable to determine the type of secretion of the pancreatic tumor ; we rather suspected a VIPoma, because of the watery diarrhea and severe weight loss. The most difficult to treat was anyway the hyperparathyroidism and its complications. **Key words** : MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, HYPERPARATHYROIDISM, ADENOMA.

Bolnava A.M. a prezentat neoplazii endocrine multiple (MEN), asociind pe parcursul evoluţiei bolii - hiperparatiroidism, carcinom corticosuprarenal şi adenom pancreatic. Se observă că în acest caz, au apărut atât manifestări caracteristice MEN tip I (tumoră pancreatică), cât şi MEN tip IIa - tumoră suprarenală, hiperparatiroidismul fiind întâlnit în ambele tipuri de MEN.

Evoluţia bolii a pus mai ales probleme de terapie a hiperparatiroidismului, frecvente fracturi la traumatisme minime necesitând repetate imobilizări în aparat ghipsat, asocierea în timp a insuficienţei renale, ducând la necesitatea diagnosticului diferenţial al originii manifestărilor digestive.

Se observă debutul brusc al afecţiunii în timpul sarcinii, cu dureri osoase localizate în special la nivelul oaselor bazinului, la început mai puţin severe, dar care pe parcursul evoluţiei sarcinii, în trimestrul trei de sarcină au devenit aproape insuportabile. Radiografia de bazin şi coloană dorso-lombară a relevat un grad important de decalcifiere osoasă la acest nivel, corpurile vertebrale dorsale şi lombare prezentând transparenţă crescută, prin demineralizare, turtirea lor conferindu-le formă de lentilă biconcavă. Valorile calcemiei au rămas în limite normale sau au fost uşor scăzute, în timp ce calciuria a fost intens pozitivă (test Sulkowitch intens pozitiv). S-a stabilit diagnosticul de osteomalacie de sarcină, absenţa unor metode mai perfecţionate de investigaţie la nivelul anilor 1955, nepermiţând o explorare adecvată.

Tratamentul medicamentos care a utilizat anabolizante, preparate pe bază de calciu, cure balneare şi dietă adecvată, a dus în câţiva ani la ameliorarea aspectului radiografic de demineralizare osoasă. În timp au apărut colici renale recidivante, care prin practicarea de examene radiografice şi urografii, au condus la diagnosticul de litiază renală bazinetală stângă, calcul coraliform, care a fost îndepărtat prin intervenţie chirurgicală. Litiaza renală recidivând, bolnava a suportat o nouă intervenţie chirurgicală, pentru îndepărtarea calculilor, după 8 ani (la 33 şi respectiv, 41 de ani).

Deşi existenţa hiperparatiroidismului a fost luată în calcul, bolnava nu a fost orientată spre explorare chirurgicală a paratiroidelor, eventual exereză. Se observă de asemenea, absenţa altor afectări la debut, tumora cu localizare corticosuprarenală fiind diagnosticată după 30 ani de la debutul manifestărilor de hiperparatiroidism, aspect caracteristic sindroamelor MEN (1,3,7). În timp, rarefierea osoasă a determinat producerea de fracturi la traumatisme minime (2 fracturi de antebraţ imobilizate în aparat ghipsat) ca şi edentaţia întâi parţială, apoi totală, însoţită de resorbţia importantă a osului maxilar, geode oşoase, cât şi resorbţia arcadelor osoase maxilare, determinând dificultăţi de contenţie a aparatelor gnato-protetice.

La vârsta de 56 ani debutează un sindrom dispeptic moderat însoţit de jenă în hipocondrul drept şi uşoară scădere ponderală ; în timp ce arteriografia renală şi hepatică selectivă, nu pun în evidenţă prezenţa de formaţiuni tumorale, examenul echografic abdominal a decelat o formaţiune expansivă polilobată, relativ bine încapsulată, separată de faţa posterioară a ficatului, supra- şi inter-veno-cavă, cu diametre de aproximativ 6/10/7 cm, cu aspect de tip mixt. Examenul tomografic computerizat a confirmat datele examenului ultrasonografic, recurgându-se la extirparea chirurgicală a tumorii. Examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie chirurgicală a evidenţiat hiperplazie adenomatoasă, cu numeroase atipii şi monstruozităţi celulare, cu rare mitoze, stabilind diagnosticul de carcinom de corticosuprarenală, dezvoltat pe hiperplazie adenomatoasă.

Din acest moment, diagnosticul a fost orientat spre sindromul MEN fără a putea fi însă, cum am mai arătat, încadrat într-unul din sindroamele descrise tip 1, 2-A sau 2-B (7). Bolnava a prezentat şi tendinţă de a dezvolta frecvente papiloame şi lipoame cutanate şi ale mucoaselor (lipom subcutan, faţa anterioară a antebraţului, papilom al mucoasei bolţii palatine), aspect semnalat în literatură ca potenţial legat de dezvoltarea sindroamelor MEN (1).

În iunie 1994, la vârsta de 64 ani bolnava a prezentat un sindrom dispeptic acut, care a fost pus la început în legătură cu acutizarea insuficienţei renale cronice pe care bolnava a dezvoltat-o în timp, consecutiv litiazei renale recidivante. Repetarea episodică a acestor manifestări a relevat în 1995, prin examen echografic, prezenţa unei formaţiuni expansive solide, cu zone chistice, cu diametru de aproximativ 5 cm, încapsulată, la nivelul pancreasului cefalic, aspectul pledând pentru o tumoră de pancreas cefalic, posibil chistadenom sau chistadenocarcinom ; examenul tomografic computerizat a confirmat acest aspect, bolnava refuzând ulterior, atât arteriografia selectivă, orice alte investigaţii, cât şi intervenţia chirurgicală. Manifestările clinice incluzând diaree apoasă, scădere ponderală importantă, au sugerat un VIPom, absenţa dozărilor hormonale neputând însă să orienteze diagnosticul cu certitudine (2, 4, 9). Tumora pancreatică a evoluat rapid, determinând anasarcă tumorală şi metastaze abdominale generalizate, ducând la exitus la 20 luni de la diagnosticul ei echografic.

CONCLUZII

Se observă la acest caz asocierea afectării MEN tip 1 - tumoră pancreatică, deşi nu putem stabili cu certitudine, în absenţa oricăror dozări hormonale, dacă tumora pancreatică a fost secretantă sau nu, cu afectare MEN tip 2 - tumoră de suprarenală (5, 6), hiperparatiroidismul fiind prezent în ambele forme de MEN, tip 1 şi 2 A.

Se observă evoluţia gradată a maladiei pe o perioadă de aproape 40 ani de viaţă, caracteristică neoplaziilor endocrine multiple, ca şi evoluţia în timp a tumorii benigne spre malignitate, descrisă în literatură ca tipică pentru acest sindrom (6). Demineralizarea osoasă importantă, ca şi litiaza renală recidivantă, în contextul hiperparatiroidismului, au pus cele mai dificile probleme de tratament, probabil prin hiperplazie sau adenom (poliadenomatoză) de paratiroide, deşi glandele paratiroide nu au fost investigate în vederea stabilirii diagnosticului.

Putem presupune, numai pe baza semnelor clinice, că tumora pancreatică secreta polipeptid pancreaticne, dar având la dispoziţie dozări hormonale (8). Pentru a certifica prezenţa mutaţiilor genice este necesară analiza complexă ADN, în vederea decelării mutaţiilor tipice pentru diferite tipuri de MEN. Nu putem descrie în acest caz un model genetic cu transmitere familială pe baza anamnezei rudelor bolnavei ; nu am avut posibilitatea tehnică de realizare a screening-ului la rudele bolnavei pentru diferiţi hormoni.

BIBLIOGRAFIE :

1. Ballard H.S., Frame B., Hartsock R.J., Familial multiple endocrine adenomas, *Medicine*, 1964, 43, 481-484.
2. Brown C.H., Crile G.Jr., Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia, *JAMA*, 1964, 190, 142-145.
3. Cance W.G., Wells S.A.Jr., Multiple endocrine neoplasie type IIa, *Curr Probl Surg*, 1985, 22, 7-10.
4. Binkovitz L.A., Johnson C.D., Stephens D.H., Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease, relationship to the multiple endocrine neoplasias, *AJR*, 1990, 155, 501-506.
5. Sizemore G.W., Multiple Endocrine Neoplasia In : *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Becker K.L.(ed.) 2nd edition, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1995, 1555-1562.
6. Carney J.A., Sizemore G.W., Sheps S.G., Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2 : pheochromocytoma and its precursors, *Am J Clin Pathol*, 1976, 266-279.
7. Eberle F., Grun R., Multiple endocrine neoplasia type I (MEN I), *Engel Inn Med Kinderheilkd*, 1981, 46-76.
8. Friesen S.R., Kimmel J.R., Tomita T., Pancreatic Polypeptide as screening marker for pancreatic polypeptide apudomas in multiple endocrinopathies, *Am J Surg*, 1980, 139-161.
9. Croughs R.J., Hulsmans H.M., Glucagonoma as part of the ploygländular adenoma syndrome, *Am J Med*, 1972, 52, 686-691.

NOUTĂŢI

NIVELUL SCĂZUT AL COLESTEROLULUI SERIC ŞI RISCUL DE BOALĂ NONATEROSCLEROTICĂ - O ÎNTREBARE ULUITOARE ŞI FĂRĂ RĂSPUNS

Spre deosebire de trialurile clinice care folosesc statinele şi care sugerează că scăderea colesterolului de la valori serice crescute la valori medii ar fi sigure, alte studii prospective, la fel de numeroase, raportează rate mai mari de boală nonaterosclerotică la populaţia cu nivel scăzut al colesterolemiei totale. O întrebare perplexă şi la care nu s-a găsit răspuns este cea dacă nivelul scăzut de colesterol este legată în mod cauzal de riscul de a dezvolta boală nonaterosclerotică. Colesterolul este redus în timpul reacţiei de fază acută ; o stare de activare imună care persistă mai mult de cinci ani poate explica observaţiile prospective. Nivelul mai ridicat al colesterolemiei poate fi marker pentru alte substanţe protectoare cum ar fi antioxidanţii liposolubili. Nivelul scăzut al colesterolemiei ar putea însemna o nutriţie precară ca, de exemplu, în depresie. Alternativ, nivele mai mari ale colesterolemiei pot rezulta din descărcarea crescută de lipide din celule în timpul răspunsului imun sau al reparaţiei tisulare sau poate creşte apărarea împotriva endotoxinelor şi virusurilor. Autorii consideră totuşi că eforturile de a scădea colesterolemia în populaţia generală ar trebui să continue. Este necesar însă de a reflecta la asocierile observate între nivelul scăzut al colesterolemiei şi boala nonaterosclerotică. Autorii menţionează cancerele gastric şi hepatic ca fiind mai frecvent asociate cu nivelul scăzut al colesterolemiei, în timp ce pentru cancerul bronhopulmonar şi alte cancere de tract digestiv nu a fost semnificativă această asociere. De asemenea, a fost găsită asocierea între nivelul colesterolemiei sub 160 mg/dl şi contractarea de boli transmise pe cale sexuală, cum ar fi HIV/SIDA. În plus, mai există o teorie potrivit căreia nivelul scăzut al colesterolemiei ar fi asociat cu nivelul scăzut al serotoninei plasmatice, explicând comportamentul violent. Cercetarea continuă. (Jacobs D.R., Iribarren C., Low Cholesterol and Nonatherosclerotic Disease Risk : A Persistently Perplexing Question, *Am J Epidemiol*, 1999,151, 8, 748-51)

Alina-Mihaela Manole

PERTURBAREA SISTEMULUI NERVOS AUTONOM - ALT MARKER PROGNOSTIC POST INFARCT MIOCARDIC

După un infarct miocardic acut, stratificarea riscului cardiovascular al pacienţilor se face după o serie de criterii clinice şi de laborator. Sunt cunoscute ca factori de prognostic defavorabil disfuncţia ventriculară stângă şi aritmiile ventriculare complexe. Sistemul nervos autonom este mult implicat în declanşarea morţii subite ; date experimentale arată că evidenţierea modificărilor echilibrului autonom (prin reducerea activităţii vagale şi dominanţa simpaticului) poate ajuta, la bolnavii după un infarct miocardic, la identificarea celor cu risc de aritmii ameninţătoare. Cei doi markeri ai sistemului autonom sunt variabilitatea frecvenţei cardiace şi sensibilitatea baroreflexă. Primul exprimă gradul fluctuaţiilor spontane ale frecvenţei cardiace şi reprezintă o măsură a tonusului vagal, ultimul este marker al creşterii reflexe a activităţii vagale şi scădere a activităţii simpatice ca răspuns la o creştere bruscă a presiunii sanguine. Studii longitudinale recente au arătat că valorile scăzute fie ale variabilităţii FC (exprimate prin deviaţia standard a tuturor valorilor normale sub 70 msec pe o perioadă de timp) fie ale sensibilităţii baroreflexe (lungimea ciclului R-R sub 3 msec la o creştere a TA sistolice de 1 mmHg) au dus la un risc ridicat de mortalitate cardiacă (risc relativ de 3,2 şi respectiv 2,8). Cumularea celor două modificări ridică şi mai mult riscul. Dacă una din aceste anomalii se asociază cu o fracţie de ejecţie sub 35%, riscul relativ de deces este de 6,7-8,7. Deci măsurarea reflexelor vagale are valoare prognostică semnificativă independent de aritmiile ventriculare. Rezultatele acestor studii confirmă indirect valoarea terapeutică a medicaţiei betablocante adrenergice după un infarct miocardic. (Tavazzi L., Autonomic nervous system imbalance after myocardial infarction is a marker of unfavorable outcome, *The European Cardiologist*, 1999, IV, 35).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

GAS CHROMATOGRAPHIC DETECTION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX IN PURE CULTURES FROM RESPIRATORY SPECIMENS

Olivia Dorneanu*, Annette Wittmer, Daniela Diculencu***, Klaus Pelz****
*University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa" Iaşi,
Microbiology Department
**Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Freiburg
***Respiratory Diseases Hospital Iaşi

GAS CHROMATOGRAPHIC DETECTION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX IN PURE CULTURES FROM RESPIRATORY SPECIMENS (Abstract) : It is important to identify mycobacteria to the species level in order to establish their clinical significance and to take the appropriate therapeutical decision. Biochemical tests on primary cultures take time (3-6 weeks) until the report of results ; that's why more rapid techniques are needed. We have used gas chromatography with flame-ionisation detection (GC-FID) as an alternative identification method for 53 mycobacterial strains isolated from respiratory specimens. We have extracted fatty acids from whole mycobacterial cells, then derivatized them into methyl-esters, detectable by GC-FID. All the strains were identified as *M. tuberculosis* complex (MTC), using the *Microbial Identification System* (MIS) software. The specificity of the identification by GC-FID of MTC is 100%. *In conclusion*, pulmonary mycobacteriosis are dominated by MTC ; GC-FID is a rapid and accurate method for the identification of MTC.
Key words : MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, IDENTIFICATION, GAS CHROMATOGRAPHY

INTRODUCTION

The diagnosis of tuberculosis still relies on the isolation of the ethiologic agent from clinical specimens, which can last for several months. It is important to identify mycobacteria to the species level in order to attest their clinical significance, e.g., isolation of pathogens *versus* non-pathogens, and to take the appropriate therapeutical decision. Most of the classical biochemical tests, applied on primary cultures, also need time (3-6 weeks) until the appearance of results, thus, alternative, more rapid techniques, are needed.

The methods based on the fatty acids analysis, as gas chromatography, are expensive because of the high cost of the needed apparatus and they are used only in a few laboratories (2, 3). These methods are rapid (24 hours), easy to perform, and the effective cost of the analysis after the acquisition of the apparatus is relatively low (6).

MATERIALS AND METHOD

We have included in this study 53 mycobacterial strains, isolated from clinical specimens on Löwenstein-Jensen slants. Isolation was performed in the Microbiology Laboratory of the Respiratory Diseases Hospital, Iaşi, between April-June 1998.

The mycobacterial strains were identified on conventional criteria, including : growth rate, microscopical characters, morphology of colonies, pigmentation, and biochemical tests : the niacin test and semi-quantitative test of the production of a thermolabile catalase.

After subculture on Middlebrook 7H10, we have processed all the 53 strains for the extraction of cellular fatty acids, using the method of Miller and Berger (5). The living bacterial cells are *uptaken* from the last area with confluant growth, in 0.7% $MgSO_4$ solution. *Saponification* of the cellular fatty acids was done with NaOH in methanol watery solution, at 100°C. *Methylation* of the sodium salts of the cellular fatty acids was done in two steps, with HCl in methanol solution and, respectively, with H_2SO_4 in methanol solution, in water bath, at 80°C. *Extraction* of the fatty acids methyl esters (FAME) was done with a mixture of hexane and methyl--tertzbutyl-ether, and *washing* to remove the impurities from the organic extract, with NaOH in saturated solution of NaCl.

A microliter from each extract was injected, using an automated injector, in the column of a gas chromatograph with flame ionisation detector. The data on the long chain fatty acids composition of each strain were automatically compared with a library on the chemical composition of the mycobacterial cell wall, MIS (*Microbial Identification System*, Newark, Del., USA). MIS identifies the clinical isolates by comparing their composition in fatty acids with a standard library for mycobacteria. This comparison has as a result more than one possible identification. We have considered a correct identification the one with the similarity index closest to 1.

RESULTS

Based on the criteria mentioned above, all the studied strains were identified as *M. tuberculosis*.

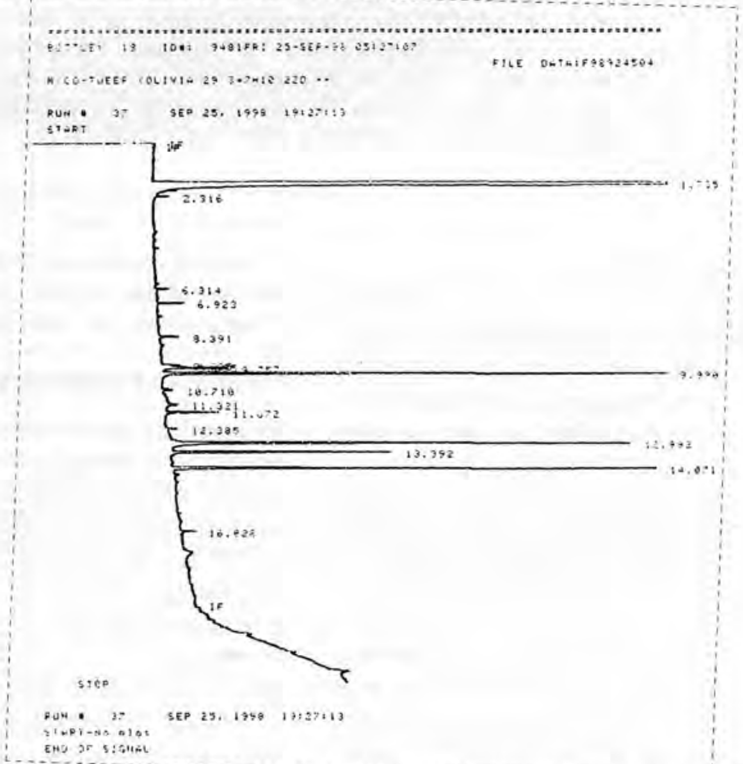
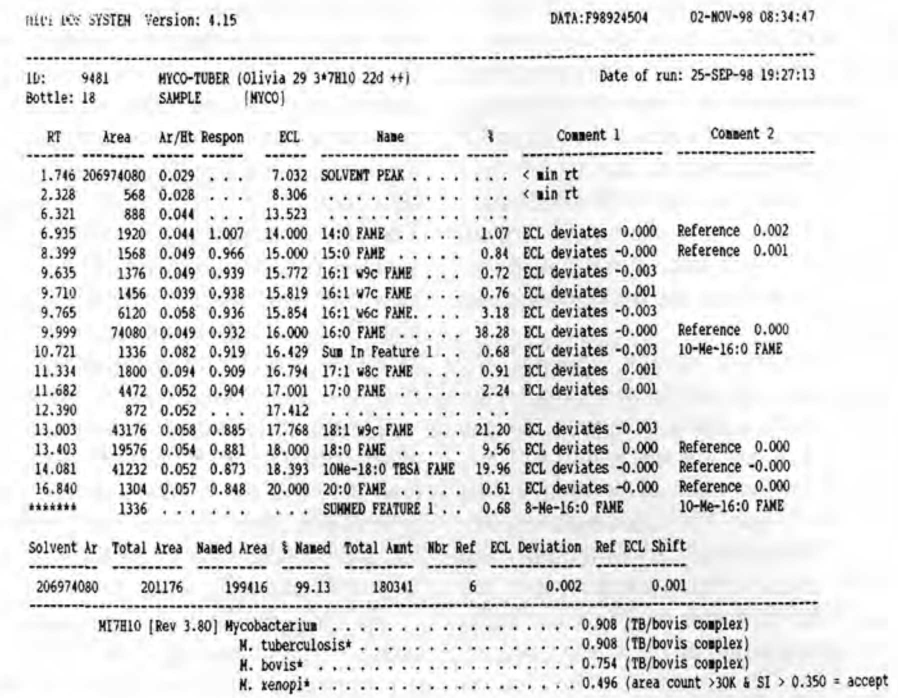


Fig. 1. Gas chromatogram of a mycobacterial strain. Peaks corresponding to different FAME may be observed.



```
MIDI DCS SYSTEM  Version: 4.15                                            DATA:F98924504      02-NOV-98 08:34:47

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------
ID:      9481       MYCO-TUBER (Olivia 29 3*7H10 22d ++)                          Date of run: 25-SEP-98 19:27:13
Bottle: 18          SAMPLE       [MYCO]

   RT      Area   Ar/Ht Respon   ECL          Name             %        Comment 1            Comment 2
------- --------- ------ ------ ------ ------------------- ------ ------------------- -------------------
  1.746 206974080  0.029  . . .   7.032 SOLVENT PEAK . . . .  . . . < min rt
  2.328       568  0.028  . . .   8.306 . . . . . . . . . .   . . . < min rt
  6.321       888  0.044  . . .  13.523 . . . . . . . . . .   . . .
  6.935      1920  0.044  1.007  14.000 14:0 FAME . . . . .    1.07 ECL deviates  0.000  Reference  0.002
  8.399      1568  0.049  0.966  15.000 15:0 FAME . . . . .    0.84 ECL deviates -0.000  Reference  0.001
  9.635      1376  0.049  0.939  15.772 16:1 w9c FAME . . .    0.72 ECL deviates -0.003
  9.710      1456  0.039  0.938  15.819 16:1 w7c FAME . . .    0.76 ECL deviates  0.001
  9.765      6120  0.058  0.936  15.854 16:1 w6c FAME. . . .   3.18 ECL deviates -0.003
  9.999     74080  0.049  0.932  16.000 16:0 FAME . . . . .   38.28 ECL deviates -0.000  Reference  0.000
 10.721      1336  0.082  0.919  16.429 Sum In Feature 1 . .   0.68 ECL deviates -0.003  10-Me-16:0 FAME
 11.334      1800  0.094  0.909  16.794 17:1 w8c FAME . . .    0.91 ECL deviates  0.001
 11.682      4472  0.052  0.904  17.001 17:0 FAME . . . . .    2.24 ECL deviates  0.001
 12.390       872  0.052  . . .  17.412 . . . . . . . . . .   . . .
 13.003     43176  0.058  0.885  17.768 18:1 w9c FAME . . .   21.20 ECL deviates -0.003
 13.403     19576  0.054  0.881  18.000 18:0 FAME . . . . .    9.56 ECL deviates  0.000  Reference  0.000
 14.081     41232  0.052  0.873  18.393 10Me-18:0 TBSA FAME   19.96 ECL deviates -0.000  Reference -0.000
 16.840      1304  0.057  0.848  20.000 20:0 FAME . . . . .    0.61 ECL deviates -0.000  Reference  0.000
*******      1336  . . .  . . .   . . . SUMMED FEATURE 1 . .   0.68 8-Me-16:0 FAME       10-Me-16:0 FAME

Solvent Ar  Total Area  Named Area  % Named  Total Amnt  Nbr Ref  ECL Deviation  Ref ECL Shift
----------  ----------  ----------  -------  ----------  -------  -------------  -------------
 206974080      201176      199416    99.13      180341        6          0.002          0.001
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------
        MI7H10 [Rev 3.80] Mycobacterium . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0.908 (TB/bovis complex)
                           M. tuberculosis* . . . . . . . . . . . . . . . . 0.908 (TB/bovis complex)
                           M. bovis* . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0.754 (TB/bovis complex)
                           M. xenopi* . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0.496 (area count >30K & SI > 0.350 = accept
```

Fig. 2. Report of the chromatogram presented in figure 1. Identification of every peak, basing on the corresponding retention time, may be observed.

The FAME extracted from the cell wall of the investigated bacteria were injected in a gas chromatograph and, after separation, identified using a flame ionisation detector. The obtained pattern of FAME was used in the identification of each strain, using a computerised identification system, MIS. In this study, isolates have been identified as „closely related" to a certain species.

All the studied strains were correctly identified as *M. tuberculosis*, with a similarity score varying from 0.727 to 0.908 (figures 1 and 2). The specificity of the identification of MTC strains by GC-FID is 100%. The method cannot differentiate neither between *M. tuberculosis* and *M. bovis*, nor between *M. bovis* and *M. bovis* BCG.

The preparation of the extracts lasts for maximum 3 hours and 20-30 extracts can be prepared in the same time. The extraction procedure is the same whatever the identified species is and whatever the used culture medium is. The cost per analysis is low. The analysis of the extracts, when an automated injector is used, can be done overnight.

DISCUSSIONS

The rapid identification of the mycobacterial species allows adequate therapeutical decisions.

The differentiation of *Mycobacterium* species is traditionally based on the pattern of the biochemical tests of pure cultures, which is labour consuming and time-consuming (3-6 weeks). The schemes for standard biochemical identification may result into ambiguous or wrong results because :

- the tests used are not highly reproducible ;
- one species' phenotype is not an absolute property and may demonstrate a remarkable variety ;
- the library of phenotypic species is limited to the common species (1).

The accurate identification of bacteria by GC-FID depends not only on the purity of culture and standardisation of the growth, but also on well-controlled analysis conditions. The apparatus used is a Hewlett-Packard HP 5890 A gas chromatograph, having a 25 m x 0.2 mm capillary column. The stationary phase of the column is chemically bound, phenyl-methyl silica like, making it practically inert. As a result, the background noise is reduced.

The gas chromatograph contains the microorganism's identification system, an automated injector, a signal integrator, a computer and a printer. The integrator registers the signals and calculates the area or the height of the peaks. The automated injector enhances the reproducibility of the injection and allows the automated succession of the samples. The computer supplies automatically the composition of the sample and the identification of the bacterium. The final result is printed as written report.

The whole bacterial cells are treated to release the fatty acids, which are further derivatized in methyl-esters and analysed by GC-FID. *Saponification* breaks down the fatty acids from the cellular lipids and converts them in their sodium salts. *Methylation* transforms the sodium salts of the fatty acids in methyl-esters, which are more volatile and, by heating, result in a better quality chromatographic analysis. *Extraction* from the acid watery phase is selective for the fatty acids and methyl-esters. The cellular rests (proteins, carbohydrates) are disposed with the watery/methanol phase. *Washing* removes the residual acids from the extract, enhancing thus the lifetime of the capillary chromatographic column. Once transferred in a chromatographic container, which is capped, the extract containing FAME is stable at room temperature for several days or weeks (4). The only commercially available system for the identification of bacteria and fungi is MIS, elaborated by Hewlett Packard Co. and Microbial ID, Inc., Newark, Delaware. This system facilitates the control of the analysis conditions and the interpretation of the results.

For the analysis quality control, a mixture of standard fatty acids has to be used. A mixture of FAME for capillary chromatography is available from Supelco Inc., Bellefonte, PA, and contains selected methyl esters of the fatty acids currently found in bacteria.

For the purity control of the reagents used, each analysis contained a blind sample. This is processed in the same manner as the bacterial strains, but the tube doesn't contain bacterial cells.

Other authors that have used the same identification method of mycobacteria, concluded that GC-FID is as accurate as conventional identification and faster than it. The most frequent discrepancies appeared in *M. avium*, *M. scrofulaceum* and *M. gastri* (7, 8). All the mycobacterial species are characterised by an abundancy of $C_{16:0}$, and, except *M. gordonae*, α-metil-octadecanoic acid (tuberculostearic acid, TBSA) (1, 2).

The time for the identification of mycobacteria by GC-FID in this work is much smaller than for the conventional, biochemical identification (figure 3). More, its specificity recommends it as an alternative technique for an early complete diagnosis.

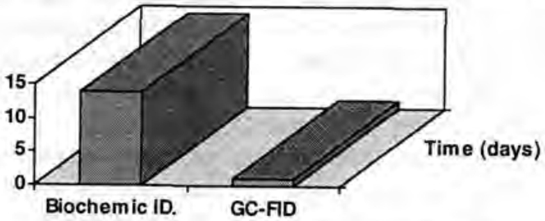


Fig. 3. The time needed for identification of mycobacteria by biochemical techniques versus GC-FID.

CONCLUSIONS

1. For the time being, in Romania, the respiratory mycobacteriosis are etiologically dominated by MTC.
2. GC-FID is a rapid and accurate method for the identification of mycobacteria in fresh culture on Middlebrook 7H10, but cannot differentiate among members of MTC ; the preparation of the extracts is a cheap, easy method, which don't differ with the identified species.

BIBLIOGRAPHY

1. Jantzen E., Tangen T., Eng J., Gas chromatography of mycobacterial fatty acids and alcohols : diagnostic applications, *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 1989, 97, 1037-45.
2. Lambert M.A., Moss C.W., Silcox U.A., Good R., Analysis of mycolic acids cleavage products and cellular fatty acids of *Mycobacterium* species by capillary gas chromatography, *J Clin Microbiol*, 1986, 23, 731-36.
3. Luquin M., Ausina V., Lopez Calahorra F., Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria, *J Clin Microbiol*, 1991, 29, 120-30.
4. Merrick-Gass M.T., Gas chromatography in bacterial identification, *American Clinical Products Review*, 1986.
5. Miller L., Berger T., Bacteria identification by gas chromatography of whole cell fatty acids, *Gas chromatography*, 1985, Application Note, 228-41.
6. Onderdonk A.B., Sasser M., Gas-liquid and high-performance liquid chromatographic methods for the identification of microorganisms, in *Manual of Clinical Microbiology*, P.R. Murray ed., Wolfe International Student Edition, 6th edition, 1995, 123-129.
7. Teng L.J., Liaw S.J., Hsueh P.R., et al., Constitutive fatty acid and enzyme profiles of *Mycobacterium* species, *J Formosan Medical Association*, 1997, 96, 336-45.
8. Tisdall P.A., DeYoung D.R., Roberts G.D., Anhalt J.P., Identification of clinical isolates of mycobacteria with gas-liquid chromatography : a 10 month follow-up study, *J Clin Microbiol*, 1982, 10, 506-14.

NOUTATE

ALGORITM DE DIAGNOSTIC NONINVAZIV LA PACIENŢII CU SUSPICIUNE DE EMBOLIE PULMONARĂ

Autorii evaluează capacităţile de diagnostic neinvaziv oferite de tomografia computerizată (spiral computed tomography, SCTA) la pacienţii cu suspiciunea de embolie pulmonară (EP). Această metodă de diagnostic a fost comparată cu alte tehnici, cum ar fi testele pulmonare ventilaţie/perfuzie, dozarea dimerului D (DD) iar în unele cazuri ecografie venoasă. EP s-a confirmat prin SCTA în 73% din cazuri, prin teste pulmonare în 4% din cazuri şi prin date ecografice în 23% din cazuri. Diagnosticul de EP a fost infirmat prin teste pulmonare normale în 14% din cazuri, prin valori normale ale DD (< 500 ng/ml) în 31% din cazuri, prin SCTA în 18% din cazuri şi prin combinarea valorilor normale obţinute la toate cele patru investigaţii în 26% din cazuri. Rezultatele studiului arată că metodele neinvazive amintite, combinate în stabilirea diagnosticului şi riscului de EP dau rezultate ferme în 99% din cazuri şi par să nu aibă efecte nedorite (Lorut C., Ghossains M., Horellou M.H., Achkar A., Fretault J., Laaban J.P., *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4), 1413-1418).

Vasile Drug

NOUTATE

VALIDAREA SISTEMULUI SLEEP- EVAL ÎN RAPORT CU DATELE CLINICE ŞI POLISOMNOGRAFICE DE EVALUARE A TULBURĂRILOR DE SOMN

Studiul şi-a propus verificarea unui sistem expert de evaluare a tulburărilor de somn, denumit Sleep-EVAL, în raport cu datele clinice şi de polisomnografie (PSG). A fost utilizat un lot de 185 de pacienţi, în vârstă de peste 18 ani, investigaţi în centre de profil din Stanford (USA) şi Regensburg (Germania). Sistemul Sleep-EVAL este un exemplu de sistem-expert cu utilizare medicală, fiind alcătuit dintr-o bază de date, un sistem de inferenţă, o reţea neuronală, un preprocesor matematic şi o interfaţă pentru utilizator. Utilizarea lui se realizează prin completarea unui chestionar standard de către subiectul investigat, pe baza căruia sistemul elaborează o serie de ipoteze diagnostice ; confirmarea acestora permite elaborarea unui algoritm decizional. Chestionarul include o serie de date demografice, aspecte legate de orarul, calitatea şi tulburări percepute în timpul somnului, medicaţia prezentă şi anterioară, principii de diagnostic al afecţiunilor mentale (DSM-IV) şi al tulburărilor de somn (ICSD- 90). În raport cu datele furnizate, explorarea în scop diagnostic este continuată până la obţinerea unei decizii finale referitoare la ipoteza de lucru identificată. Reţeaua neuronală rezolvă problemele legate de răspunsurile variabile furnizate de către subiect, fiecărui obiect explorat (inclusiv diagnosticul) fiindu-i ataşată o valoare de adevăr variabilă. Chestionarea subiecţilor a fost realizată atât de către un medic utilizator al sistemului Sleep- EVAL, cât şi de un specialist în domeniu. Datele polisomnografice au fost utilizate în paralel cu cele oferite de chestionar şi au inclus următoarele înregistrări : EEG ; EOG ; ECG ; EMG ; înregistrarea tumescenţei peniene nocturne ; oximetrie ; monitorizarea CO_2, a fluxului respirator (nazal şi abdominal) şi a temperaturii corporale ; manometrie şi pH-metrie esofagiană ; tiparea HLA ; monitorizarea sforăitului şi video- monitorizare. Corelarea statistică prin coeficientul kappa şi testul McNemar a datelor oferite de cele două surse de diagnostic (chestionarul Sleep-EVAL, respectiv datele clinice şi polisomnografice) a demonstrat o bună corelaţie între acestea. Sistemul Sleep-EVAL a furnizat mai multe ipoteze diagnostice, ceea ce ar prezenta o serie de avantaje în studiile epidemiologice care urmăresc determinarea prevalenţei tulburărilor de somn. De asemenea, Sleep-EVAL pare să prezinte o serie de avantaje în recunoaşterea insomniei şi a obstrucţiei căilor aeriene, în timp ce recunoaşterea unor condiţii mai rare (hipersomnie, narcolepsie şi tulburări asociate fazei REM a somnului) necesită studii suplimentare (Ohayon M.M., Guilleminault C., Zuley J., Palombini L., Raab H., Validation of the Sleep- EVAL System Against Clinical Assessments of Sleep Disorders and Polysomnographic Data, *SLEEP*, 1999, 22, 7, 925-930).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

HISTOLOGY TEACHWARE FOR THE WEB SITE OF THE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY „GR.T. POPA" IAŞI

Irina-Draga Căruntu
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Dental Medicine
Department of Histology

HISTOLOGY TEACHWARE FOR THE WEB SITE OF THE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY „GR.T. POPA" IAŞI (Abstract) : Design and implementation of Web educational materials for medical sciences are discussed starting from a brief presentation of the current trends in using Internet facilities and placing emphasis on the specific case of the www page constructed for the Department of Histology. The paper focuses on the development of teaching-aids for the morphological study of organs and systems, illustrated by the creation of a Histology Album, including photographs and explanatory texts, which is accessible via this www departmental page. Relevant aspects for the construction of the Histology Album are detailed in terms of both logical structure and physical implementation, based on HTML techniques. Outcomes are expected in achieving a noticeable progress in students' instruction, as a result of diversifying the documentation possibilities and increasing the role of the individual work (by avoiding the permanent supervision of an instructor). Further improvements of this www page are commented in the light of the recently proposed frameworks for distance learning, relying on specialized software tools that allow student's interactive work.

Key words : HISTOLOGY, COMPUTER-AIDED TRAINING, WEB-BASED EDUCATION

INTRODUCTION

Web applications have captured the imagination of more people than any other computer innovation, fact proved by the development of a global information system and the continuously improving solutions devised for its exploitation. The possibility of using Web for education has generated a great deal of interest among educators throughout the world and determined a part of them to build their own Web-based classrooms. In such environments, students and educators can perform learning-related tasks.

In the area of medical sciences, for the morphological domains, major interest consists in accessing documents which provide a considerable volume of images and associated explanatory texts, covering a large variety of specialized topics. In particular, modern training in Histology relies on capturing relevant descriptive elements in high quality computer-representations, so as to offer supplementary teaching tools, able to complement student's individual work (usually performed with classical laboratory equipment). The role played by visual information in the context of computer-aided education in Histology has already been discussed in a previous paper (1).

This paper gives an overview of the current trends in developing Web-based materials for morphological sciences, placing emphasis on structuring and implementation techniques that allow the construction of teaching modules, incorporated in the departmental home pages. The organization of the home page of the Department of Histology, Faculty of Medicine (including a Histology Album) illustrates some of these construction principles and creates the opportunity for further discussions on the adequacy and applicability of recently emerged methodologies dedicated to Web-based classrooms. Main outcomes envisaged by designing such an Internet-visitable Album refer to the following improvements brought to the educational process, in the aforementioned department: (A) Diversification and updating of teaching materials; (B) Reduction of costs for printed texts by operating with electronic versions of the standard atlases.

The text is structured according to the plan given below, which ensures a systematic presentation for the key problems of design and implementation: State of art in Interned-based education; Web facilities developed to teach Histology; Brief overview of an alternate approach and perspectives for further improvement.

STATE OF ART IN INTERNET-BASED EDUCATION

Web-based classrooms should not be regarded as simple mechanisms for distributing information to students, but they can be used for running complex tasks responsible for communication, class management, student cooperation etc. Consequently, a large body of work has been invested to create various programming facilities to assist the progress of Web-based teaching. Just as an example, we here quote the Web Course Tool (2), developed at the British Columbia University, Canada, which, at the end of the last year, reported more than 600 users interested in the modernization of their educational activities.

Visualization is particularly useful to motivate students for individual work. In this context, academics working in the area of medical sciences were among the leading beneficiaries trying to derive a full profit from the wide variety of Web facilities, for both teaching and research purposes. The first noticeable results in creating educational aids for morphology appeared in the middle nineties, as commented in (1) and, later on, the complexity gradually increased, laying out the background of sophisticated applications designed for distance learning (which include lecture notes, practical lessons, self evaluation tests).

Unfortunately, in Romanian Universities, Web-based education is drastically delayed, in comparison with the continuous progress achieved by the groups of professionals working in the Western Universities. Although the development of computer-assisted training is claimed as a priority for many universities, such approaches are in a very early stage, despite the freeness of charge for part of the know-how requested by such applications.

WEB FACILITIES DEVELOPED TO TEACH HISTOLOGY

A Web site is actually a combination of two structures, namely the *presentation structure* and the *storage structure*. The presentation structure is the mental model of the Web-based classroom's structure formed by visitors as they browse through the pages of the site. If the presentation structure does not make sense to the visitor, is too complex to grasp, or is not complete, it will limit the visitor's ability to accomplish a required task. Usually three types of presentation structures are used: hierarchical, sequential and hypermedia (3).

Design principles and description of the Histology Album

The Histology Album designed for educational purposes at the Department of Histology contains 76 photographs of the most representative histological sections belonging to the departmental collection of specimens. The site was meant to cover the part devoted to Special Histology, i.e. organs and systems. The material can be accessed from the site of the University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" of Iasi, http://www.umfiasi.ro/, via *Central Library* or *Electronic Resources* buttons.

According to the structuring principles mentioned above, a *hybrid structure* (hierarchical plus sequential) has been chosen, so as to ensure the links necessary for a quick visit to all the organizational levels. For providing further details on the internal organization, the set of all HTML files corresponding to a given level of the logical structures will be referred to as a "module". The implementation relies on a technique operating with virtual frames, which share the physical page of the browser.

The *Home Page* (also called *menu* page) is implemented by **root** module, which contains the roots of two structures called (*i*) *Practical Lessons* and (*ii*) *Other Internet Resources*, respectively, as shown schematically in fig. 1. A switch allows selecting the Romanian or English version, in order to increase the access area of potential users.

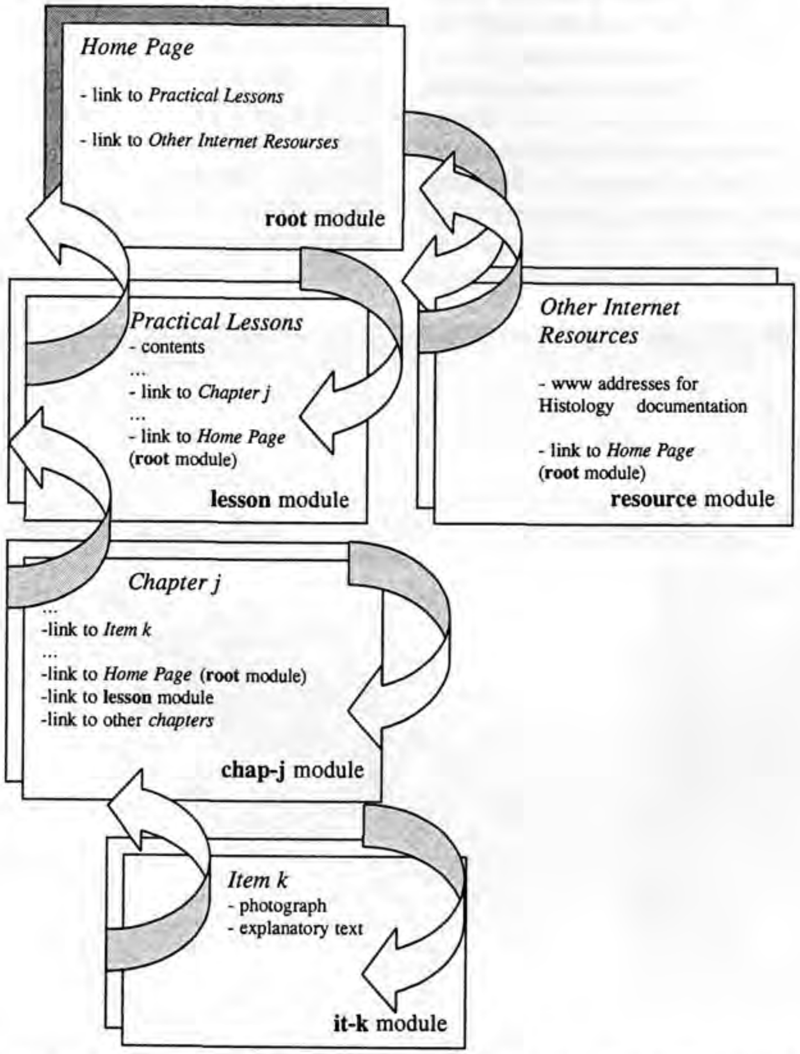
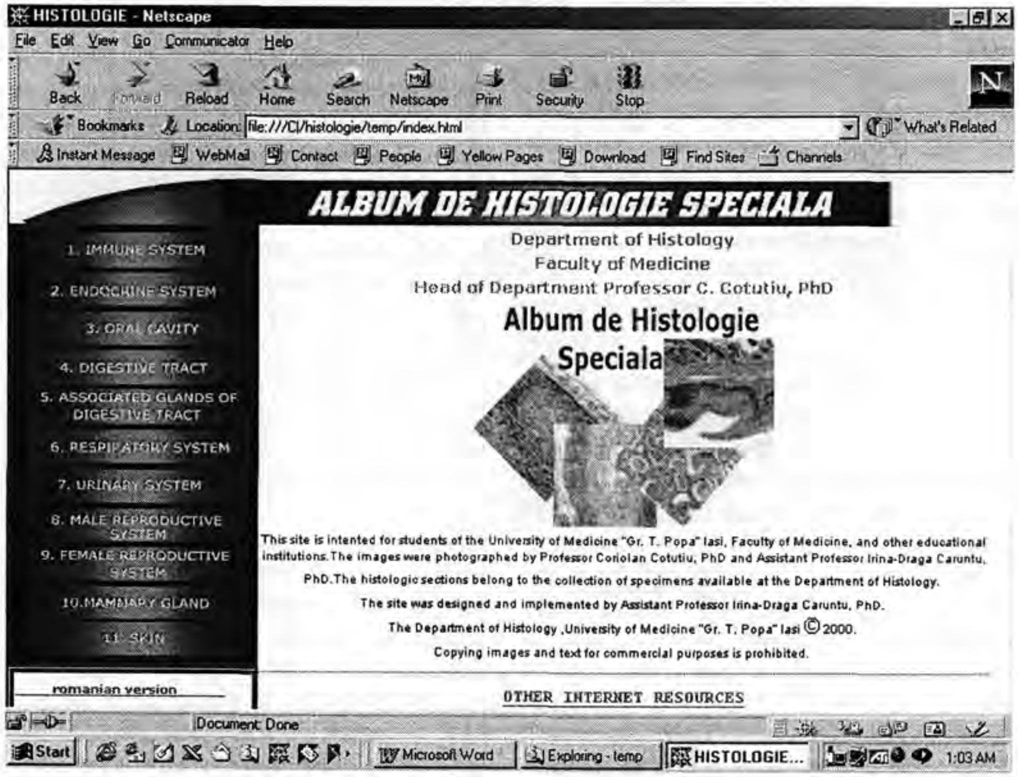


Fig. 1. Schematic representation of the structure corresponding to the implementation of the www page of the Department of Histology

Lesson module implements structure *(i) Practical Lessons,* and the descending order of its component modules (**chap-j, it-k**) corresponds to the natural way of approaching details in a regular text, i.e. getting a deeper insight by top-down refining: *Chapter j, Item k.* Each *chapter* is devoted to a different organ or system of the body, according to the following list: Immune System, Endocrine System, Oral Cavity, Digestive Tract, Associated Glands of Digestive Tract, Respiratory System, Urinary System, Male Reproductive System, Female Reproductive System, Mammary Gland, Skin. In a given *chapter, items* are original photographs of illustrative specimens, which are used as teaching material for laboratory or demonstrative courses. Each photograph is accompanied by a text describing the essential elements. Photographs are stored as *jpg* files, which ensure a high compression of the graphical information in order to optimize the transfer time. When starting the visit of a certain *chapter,* all the *items* are presented in a unified form, as a contents page (giving name, stain and magnification of the specimens) plus a visual gallery (providing small images of the specimens). Access to *items* is permitted either by the contents page or by the visual gallery.

Structure *(ii) Other Internet Resources* is implemented by **resource** module and presents a number of www addresses offering materials for Histology classes (relevant pictures with explanations for basic tissues and systems). Comments on possible usage of such complex information are given in (1), which focuses on the exploitation of image libraries in Histology education.


HISTOLOGIE - Netscape
File Edit View Go Communicator Help
Back Forward Reload Home Search Netscape Print Security Stop
Bookmarks Location: file:///C|/histologie/temp/index.html
What's Related
Instant Message WebMail Contact People Yellow Pages Download Find Sites Channels
ALBUM DE HISTOLOGIE SPECIALA
1. IMMUNE SYSTEM
2. ENDOCRINE SYSTEM
3. ORAL CAVITY
4. DIGESTIVE TRACT
5. ASSOCIATED GLANDS OF DIGESTIVE TRACT
6. RESPIRATORY SYSTEM
7. URINARY SYSTEM
8. MALE REPRODUCTIVE SYSTEM
9. FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM
10.MAMMARY GLAND
11. SKIN
romanian version
OTHER INTERNET RESOURCES
Document: Done
Start Microsoft Word Exploring - temp HISTOLOGIE... 1:03 AM

Department of Histology
Faculty of Medicine
Head of Department Professor C. Cotutiu, PhD

Album de Histologie
Speciala

This site is intented for students of the University of Medicine "Gr. T. Popa" Iasi, Faculty of Medicine, and other educational institutions. The images were photographed by Professor Coriolan Cotutiu, PhD and Assistant Professor Irina-Draga Caruntu, PhD. The histologic sections belong to the collection of specimens available at the Department of Histology.

The site was designed and implemented by Assistant Professor Irina-Draga Caruntu, PhD.

The Department of Histology ,University of Medicine "Gr. T. Popa" Iasi © 2000.

Copying images and text for commercial purposes is prohibited.

Fig. 2. Hard copy of the *Home Page* corresponding to **root** module in HTML implementation

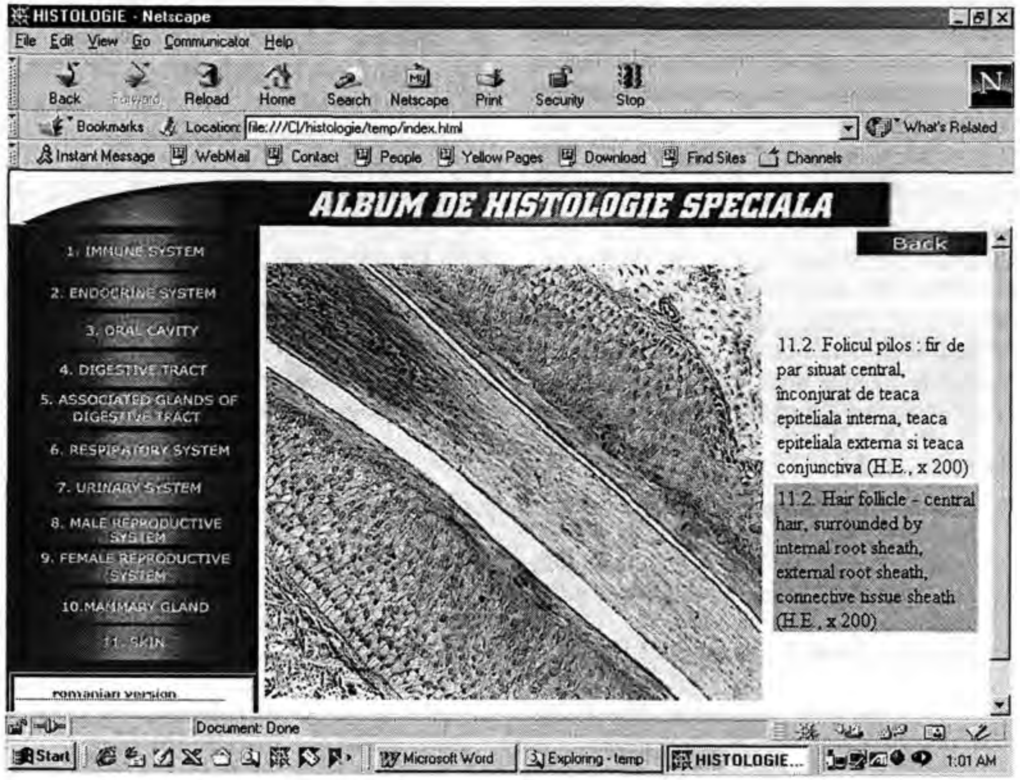
Navigation through the Histology Album

For easy navigation through the Web pages, there were defined links between **root, lesson, chap** and **it** modules, illustrated by double-sided arrows in fig. 1.

To illustrate the usage of the newly created facilities, as well as their visual potential for education in Histology, there are inserted hard copies that reproduce two computer screens, captured during the regular exploitation of the browser. The *Home Page* given in fig. 2 corresponds to **root** module and reflects the organization principles commented above. Fig. 3 is a hard copy of an *item* page from *chapter* 11 devoted to skin and highlights the quality of the computer image got for the hair follicle, in order to replace the laboratory specimen.

BRIEF OVERVIEW OF AN ALTERNATE APPROACH AND PERSPECTIVES FOR FURTHER IMPROVEMENT

Besides the HTML techniques, new instruments became available in recent years, aiming to offer more generous and comprehensive frameworks for instruction via Internet and distance learning. This is the case of Web Course Tool (2), especially designed to create sophisticated World Wide Web-based educational environments. Unlike Web implementations commented in the previous section, WebCT offers development kernels for some typical problems occurring in teaching activities, as for example: (a) an interface allowing the design of the presentation for a *lesson-entity* (color schemes, page layout, etc.); (b) a set of educational tools to facilitate learning, communication


HISTOLOGIE - Netscape
File Edit View Go Communicator Help
Back Forward Reload Home Search Netscape Print Security Stop
Bookmarks Location: file:///C|/histologie/temp/index.html
What's Related
Instant Message WebMail Contact People Yellow Pages Download Find Sites Channels
ALBUM DE HISTOLOGIE SPECIALA
Back
1. IMMUNE SYSTEM
2. ENDOCRINE SYSTEM
3. ORAL CAVITY
4. DIGESTIVE TRACT
5. ASSOCIATED GLANDS OF DIGESTIVE TRACT
6. RESPIRATORY SYSTEM
7. URINARY SYSTEM
8. MALE REPRODUCTIVE SYSTEM
9. FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM
10.MAMMARY GLAND
11. SKIN
romanian version
Document: Done
Start Microsoft Word Exploring - temp HISTOLOGIE... 1:01 AM

11.2. Folicul pilos : fir de par situat central, înconjurat de teaca epiteliala interna, teaca epiteliala externa si teaca conjunctiva (H.E., x 200)

11.2. Hair follicle - central hair, surrounded by internal root sheath, external root sheath, connective tissue sheath (H.E., x 200)

Fig. 3. Hard copy of an *Item* page (Hair follicle) belonging to *Chapter* 11 (Skin)

and collaboration ; (c) a set of administrative tools to assist the instructor in the process of management and continuous improvement of the *lesson-entity*. Such specialized instruments simplify the programming effort, by generating part of the HTML codes automatically, allowing further interventions for customizing (if necessary). Therefore, design and implementation can frequently rely on default templates and settings. Information provided by the designer for a *lesson-entity* should be created as HTML documents (4).

A *lesson-entity* developed using WebCT is organized around one main home page. This home page is the entry point for the *lesson-entity* and contains : a banner image, a textual message, links to the elements of the *lesson-entity* (e.g. the structures identified in the previous section as *chapter* and *item*), links to a supplementary options etc. These supplementary options allow access to additional information related to the *lesson-entity*, such as timed quiz delivery, quick communication between participants, student self-evaluation, student presentation areas (solutions for homeworks, projects etc.), student annotation facility (comments on the quality of the teaching materials), student progress tracking, glossary and index.

Taking into consideration the instruments provided by WebCT, the www page of the Department of Histology can be easily extended to include additional training materials, along the lines of the above presented facilities, with regard to the exploitation of the Web in educator-student communication.

CONCLUSIONS

The development of www-based educational aids is in its infancy within the Romanian Universities. For Histology training at the University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi, activities aiming to introduce Internet tools were initiated at the departmental level, by the HTML implementation of a www page. This page includes, as a teaching material, a Histology Album illustrating the principal organs and systems of the human body. Further improvements can be imagined in the direction of students' self-assessment and interactive work, by using the specialized instruments provided by WebCT software.

Experience accumulated at this step will be exploited in the near future to construct sites, with a similar architecture, for practical lessons in General Histology (cells and tissues) and Oral Histology.

Acknowledgment : The author is greatly indebted to Dr. Silviu Ifrim (who is currently with The Microsoft Company), for his generous support offered three years ago, at the moment when the author started to explore the modern resources appeared in medical sciences, resulting from the development of computer-aided training.

REFERENCES

1. Căruntu I.D., Instruire asistată de calculator în domeniul morfologic, *Rev Med Chir Soc Med Nat*, 1997, 101, 3-4, 205-208.
2. WebCT, *Tutorial for Web Course Tool*, 1999, http : //www.webct.com/.
3. McCormack C., Jones D., *Web-Based Education System*, Ed. John Wiley &Sons, Inc, New York, 1997.
4. Jamsa K., Lalani S., Weakley S., *Web Programming*, All Educational, Bucureşti, 1996.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

TEZE DE DOCTORAT

PRINCIPII MEDICALE ŞI PSIHO-SOCIALE ÎN RESTRUCTURAREA ASISTENŢEI POPULAŢIEI VÂRSTNICE ÎN MEDIUL URBAN, O ABORDARE INTEGRATOARE

Conducător ştiinţific : Prof.dr.doc. Gheorghe Zamfir
Doctorand : Dr. Georgeta Zanoschi

Lucrarea abordează o problemă de actualitate şi interes care confruntă nu numai corpul medical dar şi sectoare din cele mai diverse domenii : economico-social, politic, juridic, ligislativ, cu care tema tratată prezintă interferenţe de care depind organizarea şi eficienţa asistenţei medico-sociale a vârstnicilor, răspunzând astfel unui comandament nu numai medico-social dar şi etic-moral.

În prezent, problema organizării şi desfăşurării asistenţei medicale şi sociale a vârstnicilor, atât în ţara noastră cât şi în toate ţările de pe glob, fie ele dezvotate sau în dezvoltare, capătă o importanţă deosebită, iar pentru ţara noastră în curs de tranziţie, însemnătatea ei se amplifică şi mai mult.

Numărul mereu în creştere al vârstnicilor, problemele medicale aşa de multiple şi de variate pe care le prezintă, problema economică şi financiară reclamată, repercursiunile sociale la care conducerile comunităţilor şi guvernele trebuie să le facă faţă, reprezintă în general, pe plan mondial, probleme deosebit de dificile.

Demersul întreprins pe parcursul lucrării a fost de pe poziţia celui care trebuie să planifice, să administreze, să ofere servicii medico-sociale. Structurată în două părţi, partea generală crează cadrul teoretic al domeniului abordat.

În baza unei bibliografii de dată recentă, este prezentată problematica luată în studiu extrem de complex şi diversificat în 3 capitole cu 13 subcapitole, fiind discutate în detaliu caracteristicile socio-demografice şi epidemiologice ale vârstei a treia, de la definirea vârstnicului pe diferite criterii şi aspectele demografice ale populaţiei vârstnice până la aspecte de epidemiologie descriptivă ale îmbolnăvirilor la aceste vârste.

Sunt prezentate de asemenea, implicaţiile familiale, sociale, economice ale fenomenului îmbătrânirii populaţiei precum şi particularităţile serviciilor medicale şi de ocrotire pentru vârstnici.

Partea personală constă în efectuarea unor anchete medico-sociale asupra unor loturi de vârstnici instituţionalizaţi şi neinstituţionalizaţi din municipiul Iaşi în vederea obţinerii unei imagini cât mai cuprinzătoare asupra statutului vârstnicului, folosind un chestionar sociologic care cuprinde datele necesare pentru stabilirea tipului şi amplasarea nevoilor vârstnicilor în vederea asigurării asistenţei complexe psiho-medico-sociale.

Lucrarea se încheie cu concluzii şi sugestii.

Teza cuprinde 259 pagini, 42 tabele, 63 grafice inserate în text şi 163 titluri bibliografice.

STUDIU CLINIC ŞI FARMACOEPIDEMIOLOGIC ASUPRA REACŢIILOR ADVERSE LA PERSONALUL FEROVIAR

Conducător ştiinţific : prof. dr. Ostin C. Mungiu
Doctorand : Cristina-Maria Gavrilescu

Activitatea de farmacovigilenţă din România, iniţiată în 1972 şi desfăşurată normal până în 1989, a intrat într-o perioadă mai puţin activă ulterior. Am căutat să demonstrăm prin această lucrare că activitatea de farmacovigilenţă, deşi dificil de realizat, este foarte necesară în prezent în România deoarece în pofida problemelor economice (inclusiv din sistemul sanitar) cu care ne confruntăm, există şi la noi un consum medicamentos excesiv în multe situaţii (deseori prin automedicaţie, cu ignorarea contraindicaţiilor şi a interacţiunilor medicamentoase).

Am realizat pe o perioadă de 5 ani o supraveghere intensivă a reacţiilor adverse medicamentoase în Spitalul Universitar C.F. Iaşi. Criteriile folosite pentru incriminarea reacţiilor adverse au fost preluate de la Şcoala Franceză de Farmacovigilenţă. Am adaptat aplicarea lor la fiecare tip de manifestare clinică şi am propus de asemenea scoruri originale la multe din situaţiile particulare întâlnite, deoarece cu toate eforturile de standardizare, raţionamentul în farmacovigilenţă nu poate fi perfect încadrabil în scheme rigide.

Plecând de la raportări individuale am organizat: 29 studii descriptive şi 16 studii analitice (printre care 9 serii de cazuri, studii de tip transversal pentru cercetarea influenţei administrării inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) asupra glicemiei şi pentru evaluarea importanţei şi a consecinţelor automedicaţiei, un studiu de tip-caz martor pentru demonstarea riscului de hipoglicemie la pacienţii aflaţi sub tratament cu IEC, studii de tip dublu cohortă şi un studiu experimental care au evidenţiat efectul nefavorabil al administrării de nifedipin asupra profilului lipidic).

Incidenţa medie a efectelor adverse pe perioada studiată a fost de 16,71%, cu un risc mărit la persoanele de sex feminin, la foştii angajaţi ai MTTc, precum şi la pacienţii cu munci intelectuale. Incidenţa globală a reacţiilor adverse nu a fost semnificativ diferită la vârstnici faţă de tineri, dar severitatea lor şi dificultăţile de diagnostic au fost considerabil mai mari la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Efecte adverse grave au fost diagnosticate la 21,5% dintre iatrogeniile medicamentoase, cu cea mai mare pondere la pacienţii vârstnici şi de sex masculin. Cel mai frecvent implicate în producerea de reacţii adverse au fost antiinflamatoriile nesteroidiene, medicamentele cu acţiune la nivelul aparatului cardiovascular şi substanţele antimicrobiene. Manifestările clinice cele mai frecvente ale iatrogeniilor au fost cefaleea, manifestările digestive, cardiovasculare, cutanate şi respiratorii. Pacienţii la care au apărut efecte adverse au fost practic supuşi unei polipragmazii, cu cel mai mare risc de iatrogenii la administarea simultană de peste 6 medicamente. Apariţia iatrogeniilor medicamentoase a prelungit în medie durata de spitalizare cu 5,2 zile.Pacienţii la care s-au înregistrat efecte adverse prezentau o afecţiune cronică în 62% din cazuri, cel mai frecvent o afeţiune cardiovasculară sau hepatică. Am găsit numeroase particularităţi ale iatrogeniilor medicamentoase faţă de datele din literatură, pe care le-am expus pe larg în prezentări de cazuri. Am găsit în acest studiu unele efecte adverse ce nu au mai fost raportate anterior (de ex. extrasistolie ventriculară la Metoprolol şi supraventriculară la Diltiazem, criză hipertensivă la administrare simultană de Ketoprofen şi Fortral, sdr. cistitic la acid acetilsalicilic, afectare hepatică la arginină).

CONSIDERAŢII CLINICO-MORFOLOGICE ASUPRA TUMORILOR MELANICE CUTANATE ŞI OCULARE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu
Doctorand : Asist. Univ. Cijevschi Ion

Teza de doctorat abordează un subiect de mare actualitate pentru practica medicală, acel al proliferărilor maligne ale sistemului melanocitar.

Oftalmolog de formaţie, Dr. Ion Cijevschi îşi propune să evalueze rolul metodelor morfologice ca *elemente esenţiale pentru diagnosticul corect* al melanoamelor maligne oculare şi cutanate, dar mai ales cu implicaţii majore în predicţia prognosticului şi monitorizarea tratamentului.

Lucrarea însumând 273 de pagini tratează în cele 9 capitole din partea generală datele generale referitoare la anatomia, histologia şi fiziologia pielii şi a globului ocular, ca şi pe cele privind sistemul melanocitar şi proliferările sale maligne.

În partea personală sunt analizate 190 de melanoame maligne cutanate şi 59 de melanoame maligne ale globului ocular. Este prezentată repartiţia pe vârste, sexe, mediu de provenienţă, ca şi posibilele leziuni preexistente.

Rezultatele studiului personal sunt ilustrate prin grafice şi tabele, ca şi prin microfotografii color şi electronograme demonstrative.

Doctorandul utilizează investigaţii morfologice complexe pentru cele două localizări ale melanoamelor maligne : nivelele de invazie Clark, indicele Breslow, gradul de pigmentare, prezenţa mitozelor şi a invaziei vasculare pentru melanoamele maligne cutanate, tipul celular, pattern-ul vascular, activitatea mitotică, gradul de pigmentare, infiltrarea structurilor vecine pentru cele oculare, evidenţiind pentru fiecare în parte rolul predictiv, dar mai ales demonstrând modul în care corelarea acestor factori prognostici determină o mai exactă apreciere a evoluţei acestor tumori melanice .

De un real folos ca instrument cu valoare predictivă, s-a dovedit cuantificarea organizatorilor nucleolari (AgNOR), tehnică foarte actuală de investigaţie pentru melanoamele maligne oculare.

Trebuie subliniată deosebita acurateţe a corelaţiilor dintre elementele clinice şi cele furnizate de metodele morfologice utilizate în studiul personal. Este bine cunoscut faptul că proliferările sistemului melanocitar deseori imprevizibile, reprezintă un domeniu al patologiei în care diagnosticul precis, corect şi complet se stabileşte doar prin examenul morfopatologic, fiind necesară utilizarea corectă a informaţiilor oferite de examenul morfopatologic integrarea lor adecvată în contextul clinic. Lucrarea demonstrează că în acest domeniu de patologie, atât diagnosticul, cât şi tratamentul sunt rezultatul unei munci de echipă, în care morfopatologul îşi are statutul său bine definit.

Lucrarea este valoroasă, cu elemente de originalitate, rezultatele studiului personal fiind în permanenţă corelate cu datele din literatura de specialitate, fiind citate 320 de titluri bibliografice.

Teza de doctorat are o importanţă practică deosebită pentru oftalmologi, dermatologi, morfopatologi, oncologi.

IMPLICAŢIILE ANTAGONIŞTILOR FACTORULUI DE ACTIVARE PLACHETARĂ ÎN PATOLOGIA OCULARĂ

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Mihai Nechifor
Doctorand : Diana Cijevschi

Lucrarea abordează o temă de strictă actualitate în medicina actuală, evidenţiind implicarea complexă a factorului de activare plachetară (PAF) în patogenia unor afecţiuni oculare şi resursele terapeutice pe care le oferă antagoniştii competitivi la nivel de receptor ai PAF.

Partea generală, structurată în şase capitole, conţine date despre cercetările care au dus la descoperirea factorului de activare plachetară, modalităţile de biosinteză ale acestui autacoid lipidic, corelaţiile între structura sa şi activitatea farmacodinamică, fiind prezentate în detaliu mecanismele de acţiune ale PAF la nivelul receptorilor membranari şi modul de transmitere a semnalului biologic la acest nivel, interacţiunile farmacologice ale PAF şi compuşii cu acţiune de antagonist la nivel receptor (ginkgolidele de exemplu).

Partea personală este formată din şapte capitole, în primul capitol fiind prezentate afecţiunile oculare luate în studiu în cursul cercetărilor : retinopatia diabetică nonproliferativă, degenerescenţa maculară legată de vârstă, ocluziile venoase retiniene centrale şi de ram, neuropatia optică ischemică anterioară acută nonarteritică, nevrita optică juxtabulbară şi conjunctivitele alergice. Sunt de asemenea amintite principalele date referitoare la posibilităţile de tratament în aceste afecţiuni şi eficacitatea acestora.

Este prezentat apoi medicamentul TANAKAN®, extract ştandardizat de Ginkgo biloba, cu spectrul său larg de acţiune în numeroase condiţii patologice : hemodinamice, hemoreologice, metabolice, etc, mod de administrare, indicaţii şi contraindicaţii.

Sunt expuse pe larg metodele de lucru efectiv utilizate în cursul cercetărilor : selecţia pacienţilor şi testarea acestora conform normelor deontologiei medicale, explorările folosite pentru stabilirea diagnosticului şi urmărirea evoluţiei cazurilor, modalităţile complexe de analiză statistică a rezultatelor obţinute pentru o bună şi sugestivă apreciere a semnificaţiei acestora.

În capitolele următoare sunt prezentate rezultatele obţinute şi eficacitatea clinică şi paraclinică a tratamentului cu Tanakan în afecţiunile oculare *amintite*.

Bolnavii selecţionaţi pentru fiecare studiu în parte au fost împărţiţi aleator în câte două grupuri clinice paralele şi egale ca număr de subiecţi, perfect comparabile ca date demografice şi prezentând condiţii clinice asemănătoare.

Pacienţii au fost evaluaţi clinic şi paraclinic la începutul studiului, şi apoi periodic, şi s-a urmărit evoluţia clinică şi paraclinică la cei trataţi, comparativ cu cei netrataţi cu Tanakan, pentru perioade bine definite de timp şi suficiente pentru a permite o apreciere corectă a rezultatelor.

În toate studiile efectuate şi la majoritatea cazurilor tratate cu Tanakan s-a evidenţiat obţinerea unor rezultate terapeutice superioare tratamentelor clasice.

Recuperarea funcţiei vizuale a fost semnificativ statistic mai bună faţă de începutul studiilor la pacienţii trataţi cu Tanakan, şi semnificativ mai bună decât în cazul pacienţilor din grupurile paralele de control.

Ameliorări semnificative statistic au fost evidenţiate la pacienţii din grupurile tratate cu Tanakan şi în ceea ce priveşte parametrii biochimici plasmatici (glicemie, colesterol, cLDL, trigliceride), precum şi în cazul deficitelor reologice (vâscozitate sanguină, hiperagregabilitate eritocitară şi plachetară, etc).

Cercetările efectuate de autoare sunt originale şi aduc date noi privind modalităţile de tratament şi prevenire a progresiei în afecţiuni oculare grave.

Lucrarea cuprinde numeroase tabele, figuri şi grafice, care completează textul şi fac lucrarea deosebit de utilă oricărui cercetător ce ar dori să abordeze în viitor acest domeniu, fiind consultate 360 de referinţe bibliografice de actualitate.

METODE ŞI MIJLOACE DE PREVENŢIE A INFECŢIEI HIV/SIDA

Conducător ştiinţific : Prof.Dr. Aurel Ivan
Doctorand : Olga Odetta Duma

Considerată o adevărată boală comportamentală, infecţia cu HIV continuă să facă noi şi noi victime mai ales în rândul tinerilor, calea heterosexuală de contaminare fiind în continuă expansiune, alături de drogarea intravenoasă. Această tendinţă de evoluţie a orientat activităţile de prevenţie adresate populaţiei generale către noi mijloace şi metode de informare şi educaţie, grupul „ţintă" fiind reprezentat de adolescenţi şi tineri.

Tema aleasă constituie o importantă problemă de sănătate publică, epidemia HIV/SIDA fiind un nou fenomen gloobal, care afectează în proporţii variabile fiecare ţară şi a cărui manifestare actuală şi viitoare, depinde exclusiv de comportamentul individual şi colectiv. În condiţiile lipsei până în prezent a unui vaccin antiHIV, educaţia şi informarea populaţiei rămân singurele soluţii protective actuale. De aceea, dezvoltarea unei asemenea teme într-o teză de doctorat are nu numai valoare teoretică, ci şi aplicativă.

Lucrarea sintetizează în partea generală o multitudine de date privind situaţie epidemiei HIV/SIDA în lume şi comparativ, în România, oferind o imagine actualizgată a morbidităţii, consecinţelor şi a posibilităţilor concrete de prevenţie. După introducerea care marchează, în sinteză, importanţa şi istoricul subiectul tezei, este prezentată în Capitolul I o amplă trecere în revistă a epidemiologiei HIV/SIDA. Sunt prezentate datele care marchează situaţia mondială a HIV/SIDA, cu evoluţia acesteia sub forma celor trei modele epidemiologice şi cu caracteristicile procesului epidemiologic în regiunile OMS. Analiza evoluţiei epidemiei HIV/SIDA în România evidenţiază cele două aspecte particulare : ascensiunea epidemiei pediatrice şi tendinţa ca aceasta să fie urmată de cea dominată de afectarea adulţilor, îndeosebi în grupurile cu risc. Se atrage atenţia şi asupra faptului că HIV/SIDA în România, continuă să fie marcată de caracteristicile modelului III care, prin programe prevenţionale eficiente ar putea fi mai uşor adus sub control.

Capitolul II intitulat : „Consecinţele epidemiei *HIV/SIDA" cumulează analitic* informaţiile privind impactul demografic, economic şi psihologic indus de această maladie şi astfel evidenţiază importanţa pentru sănătatea populaţiei actuale dar şi a generaţiilor viitoare.

Perturbările în structurile demografice, costurile economice exorbitante şi anxietatea populaţională determinată de HIV/SIDA sunt demonstrate prin date din literatura de specialitate şi cele obţinute prin propriile observaţii. Impactul economic, strâns legat de cel demografic, evidenţiază faptul că HIV/SIDA a devenit cea mai costisitoare maladie infecţiooasă, fapt care este cu atât mai grav cu cât, multe zone intens afectate sunt şi puternic defavorizate socio-economic. Chimioprevenţia şi chimioterapia, ca şi investigaţiile aferente, prin costurile lor, devin practic inaccesibile pentru multe categorii populaţionale. De aceea, impactul psihologic vine să accentueze gravitatea problemei anxietatea populaţională constituind preocuparea majoră şi singura de altfel, care poate reduce extensivitatea pandemică a infecţiei cu HIV.

În prezentarea capitolului : „Educaţia pentru sănătate" se porneşte de la conceptul că sănătatea este o resursă de mare valoare pentru ameliorarea calităţii vieţii, pentru sanogenizarea acesteia. Sun prezentate definiţia şi scopurile educaţiei pentru sănătate şi realizarea acesteia prin informare, cunoaştere, atitudini, comportamente, iar între mijloacele de realizare a educaţiei se menţionează adresabilitatea, alegerea căilor, modelelor şi tehnicilor de comunicare între emiţător şi receptor. În finalul acestui capitol sunt inserate datele care privesc obiectivele programelor şi acţiunilor pentru promovarea sănătăţii, inclusiv prin utilizarea marketingului social şi cel care se referă la evaluarea eficienţei acestora.

Capitolul IV: „Prevenţia şi controlul epidemiei HIV/SIDA" prezintă, de asemenea, un interes major pentru numeroase domenii medicale şi nemedicale, dar şi la nivel populaţional. Abordând problema treptelor prevenţiei, se insistă pe importanţa prevenţiei primare care include toate activităţile multidisciplinare şi populaţionale, utilizate pentru a realiza cunoaşterea şi neutralizarea riscurilor de contaminare cu HIV. În acest scop, informarea şi prin aceasta, educaţia populaţiei general şi a grupurilor cu risc crescut, constituie obiectivele majore ale programelor anti HIV/SIDA. Un subcapitol este dedicat programelor de prevenţie şi control HIV/SIDA în lume, care în general, sunt elaborate la nivel mondial (OMS, UNICEF, UNESCO, PUND, FNUP ş.a.) sub forma Programului Comun al Naţiunile Unite (UNAIDS). Programele şi diferite activităţi anti- HIV/SIDA în România sunt pe larg analizate într-un subcapitol aparte. Sunt de asemenea, menţionate numeroasele organizaţii neguvernamentale care contribuie la realizarea obiectivelor de prevenţie a HIV/SIDA.

Capitolul V include rezultatele şi evaluările personale privind cunoştinţele şi atitudinile privind epidemia HIV/SIDA în rândul unor colectivităţi şcolare din judeţele Iaşi, Vaslui, Suceava şi Neamţ. Acest amplu studiu pe bază de chestionar realizat în 4 judeţe ale Moldovei pe un eşantion de 2773 de elevi evidenţiază faptul că informarea acestora este în relaţie directă cu vârsta, iar receptivitatea maximă la asimilarea informaţiilor se întâlneşte la vârstele mai mici (clasele VII-VIII, respectic IX-X).

Întrucât în prezent, este accesibilă populaţional doar prevenţia educaţională, în Capitolul VI al tezei sunt prezentate rezultatele obţinute în evaluarea unui program de informare şi educaţie pe tema HIV/SIDA, în rândurile elevilor de liceu. Indiferent de categoria de elevi luată în studiu, a rezultat că prevenţia HIV/SIDA se poate realiza prin cooperări multiple, între şcoală, familie, mass-media, reţeaua medico-sanitară şi organizaţiile neguvernamentale.

În Capitolul VII, sunt aduse în atenţie rezultatele participării efective la organizarea şi funcţionarea unui serviciu de HOTLINE *SIDA* în Municipiul Iaşi ca mijloc de prevenţie prin cooperare populaţională. Evaluarea primilor trei ani de activitate a serviciului de hotline SIDA Iaşi, a evidenţiat importanţa educaţională şi psiho-emoţională a comunicării interpersonale, anonime şi confidenţiale pentru persoanele HIV+ sau cu SIDA. Interesant este faptul că 51,84% dintre beneficiarii activităţii hotline SIDA au fost elevi şi studenţi, iar motivaţia apelării la acest serviciu a inclus: solicitarea de informaţii despre testarea pentru HIV, modul de transmitere, simptome, prevenţie şi sprijin moral.

Deosebit de actuale şi cu numeroase implicaţii practice, sunt aspectele prezentate în Capitolul VIII care se referă la realizarea acţiunilor de consiliere a familiilor care au copii infectaţi cu HIV. Au fost delimitate etapele psiho-emoţionale prin care trec persoanele consiliate: stare de şoc, neacceptare, anxietate, depresie şi acceptarea diagnosticului cu parcurgerea stadiilor evolutive ale bolii copilului, asigurându-i asistenţa cu sprijinul personalului implicat în programul de consiliere. Rezultatele activităţilor de consiliere faţă în faţă şi prin telefon (hotline SIDA) pot constitui o bază pentru extinderea acestora atât în municipiul Iaşi, cât şi în alte oraşe.

Teza cuprinde 248 pagini, 91 figuri (tabele, grafice, scheme) şi 211 titluri bibliografice, aducând o contribuţie reală în realizarea prevenţiei HIV/SIDA.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

A VII-A CONFERINŢĂ MONDIALĂ DE FARMACOLOGIE CLINICĂ ŞI FARMACOTERAPIE

Între 15-20 iulie 2000 a avut loc la Florenţa **VIIth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics** organizată de **IUPHAR** (Divizia de Farmacologie Clinică). Simultan a avut loc **si al IV-lea Congres al Asociaţiei Europene de Farmacologie clinică si Terapeutică**. Comitetul de organizare condus de profesorii **G. Pepeu** şi **G.P. Velo** si comitetul ştiinţific condus de **F. Sjoqvist** (Suedia) au realizat un program deosebit de echilibrat si interesant al acestei reuniuni ştiinţifice la care s-au prezentat aproximativ 1600 de lucrări.

Programul ştiinţific a cuprins 43 simpozioane, 4 conferinţe, 7 simpozioane sponsorizate si organizate de marele firme de medicamente precum si 4 sesiuni poster.

Dintre temele abordate menţionăm cîteva. Simpozionul de *„Actualităţi în farmacologia pulmonară"* (moderat de **Van Boxtel** (Olanda) si **L.Fabberi** (Italia) a pus accentul pe asocierea raţională a medicaţiei antiastmatice. Au fost subliniate avantajele corticosteroizilor administraţi pe cale inhalatorie si a beta$_2$ agoniştilor cu acţiune lungă (**J.O Latval** , Suedia) în asociere cu derivaţi xantinici si antagonişti de peptidoleucotriene.

Simpozionul consacrat *„Sindroamelor acute coronariene"* (organizat împreună cu Societatea Europeană de Cardiologie) si moderat de **A. Maseri** (Italia) si **L. Ryden** (Suedia) a pus accentul pe factori ce precipită sindromul acut coronarian ca noi ţinte terapeutice si a subliniat importanţa abordării cu prioritate în terapie a factorilor predispozanţi. Un simpozion a fost consacrat *farmacoterapiei migrenei* (moderat de **N. Mathew**, SUA).

Reflectînd importanţa tot mai mare pe care descoperirile **geneticii contemporane** o au pentru farmacologie si farmacoterapie, o serie de simpozioane (dar si unele lucrări poster) au avut drept temă rolul pe care îl joacă factorii genetici în diferite domenii de utilizare a medicamentului.

Hata si colab (Japonia) au arătat în studii clinice efectul favorabil al deschizătorilor canalelor de K^+ ATP-dependente (cum este nicorandilul) în angina pectorală la diabetici.

K. Brosen (Danemarca) a moderat un simpozion referitor la *„Variabilitatea genetică a metabolismului medicamentelor si consecinţele ei clinice".* Un loc central l-au ocupat lucrările referitoare la variaţiile interindividuale ale expresiei si funcţionării citocromului P450 care este implicat în metabolizarea a numeroase medicamente.

O ilustrare a acestei afirmaţii a fost si simpozionul consacrat farmacologiei fundamentale si clinice a *sistemelor transportatoare* (transporter systems) moderat de **P.J. Meier Abot** (Elveţia) si **I. Roots** (Germania). Datele prezentate modifică o parte din viziunea noastră asupra rolului acestor sisteme de transport în farmacocinetică si în farmacoterapie. Transportorii la nivel membranar pentru medicamente au fost în ultimii ani identificaţi în numeroase organe (ficat, intestin, rinichi, plexuri coroide, bariera hematoencefalică). Ei joacă un rol esenţial pentru distribuţia medicamentului, pentru trecerea moleculei active farmacodinamic prin bariere si pentru ca aceasta să ajungă la locul de acţiune. Fără parcurgerea acestor etape este neconceput eficienţa farmacoterapiei. Simpozionul a pus accentul pe rolul expresiei apicale (la nivelul celulelor mucoasei intestinale) a proteinei MDR1 pentru absorbţia multor medicamente precum si pe rolul sistemelor (Oatps/OATPs) (multi specific organic anion transporting polypetides system) si OCt1/OCT1 (multispecific organic cation transporter) din ficat. Captarea de către hepatocit a multor medicamente (ex. inhibitori ACE, hormoni tiroidieni, glicozizi cardiotonici, etc.) depinde major de aceste sisteme. **L.Z. Benet** (SUA) a remarcat faptul că unul dintre progresele majore pentru înţelegerea eliminării medicamentului din organism îl reprezintă sistemele transportoare de eflux (eflux transporters) din intestin, ficat si rinichi.

În simpozionul referitor la *„Implicaţiile oxidului nitric în terapeutică"* **S.Moncada** (Marea Britanie) a relevat multitudinea de roluri jucate de oxidul nitric în organism. **T. Billar** (SUA) a examinat eficacitatea transferului de gene ce determină sinteza NOS inductibilă în leziunile vasculare. Utilizînd vectori virali pentru transferul de genă INOS autorii au reuşit să reducă hiperplazia intimală postlezională, ceea ce considerăm a fi un mare progres pentru farmacoterapia vasculară şi un mare pas înainte pentru terapia genică.

Referitor la *„Progresele în terapia aterosclerozei*" (moderator **G. Assman**, Germania) s-a arătat că efectul antiaterosclerotic şi antitrombotic al acidului eicosapentanoic (EPA) şi decosahexaenoic (DHA) a fost dovedit indubitabil la om, iar **La Rosa** (SUA) a demonstrat că un nivel mai redus al colesterolului decît cel în mod obişnuit acceptat este benefic pentru reducerea incidenţei ateromatozei şi a riscului vascular.

Simpozionul de *„Farmacoterapie a obezităţii si tulburărilor de ingestie alimentară"* (moderat de **M. Carruba**, Italia si **B. Guy Grand** Franţa) a pus accentul pe efectul sibutraminei (si a altor inhibitori ai re-uptake--ului serotoninei) în reducerea ingestiei de alimente. A fost discutată acţiunea leptinei de a inhiba sinteza de neuropetid Y în hipotalamusul ventromedial si posibilitatea abordării farmacoterapeutice a leptinelor si receptorilor acestora în terapia obezităţii.

Congresul a pus adesea accentul pe raportul risc/beneficiu în farmacoterapie si a accentuat necesitatea evaluării corecte a progresului adus de noile medicamente.

Foarte apreciat a fost si un simpozion ce a avut ca obiect întîlnirea dintre participanţi si redactorii şefi ale unora dintre marile reviste de farmacologie experimentală si clinică. S-au subliniat exigenţele strict necesare pentru publicarea unor articole ştiinţifice , dar si necesitatea unei reflectări cît mai largi a activităţii de cercetare clinică si fundamentală în domeniul medicamentului.

Simpozionul consacrat *terapiei antiagregante plachetare* (moderat de **G.A. Fitzgerald**, SUA si **A. Patrino** , Italia) a demonstrat faptul că antiagregantele momentului sunt ticlopidina,clopidogrelul, blocante de receptori pentru glicoproteina IIb/IIIa (**F. Cattella-Lawson**, SUA si **M. Gent**, Canada) , dar a relevat efectul indiscutabil benefic al dozelor mici de aspirină care au avantajul unui preţ redus.Un studiu pe cîţiva ani făcut în SUA a relevat că "o viaţă economisită" prin administrarea zilnică de aspirină 100-150 mg/zi costă sub 1200 $ pe cînd dacă se utilizează clopidogrelul ar costa peste 90.000 $.

Farmacodependenţelor li s-a acodat un rol important în economia congresului. Un simpozion (moderat de **A. Naranjo**, Canada) a prezentat datele cele mai noi legate de neurobiologia dependenţei de medicament. **J. Littleton** (SUA) a prezentat bazele moleculare ale farmacodependenţei, punînd accentul pe sistemele de neuromediatori, iar **W. Fleming** (SUA) a relevat rolul pompei $Na^+ K^+$ membanare în toleranţa la opioizi. Problematica dependenţelor induse de psihostimulante (tot mai frecvente) a fost abordată de **J. Cami** (Spania).

Într-o expunere deosebită în cadrul unei conferinţe intitulate " *Medicamentele si plăcerea*", **G. di Chiara** (Italia) a arătat că una dintre particularităţile fundamentale ale producerii farmacodependenţelor o reprezintă stimularea sistemelor de recompensă din creier.

Comunitatea ştiinţifică internaţională se dovedeşte tot mai preocupată de calitatea cercetării în domeniul medicamentului , în această direcţie fiind de remarcat simpozionul referitor la *„Metodologia testărilor clinice"* cît si conferinţa în plen *„Greşeli în conducerea cercetării" („Research misconduct")* susţinute de **G. Tucker** care este si editorul „British Journal of Clinical Pharmacology".

Alte teme deosebit de interesante, dar pentru care spaţiul limitat nu ne permite detalierea au fost cele referitoare la *farmacologia inflamaţiei si metabolismul medicamentului în procesele inflamatorii* (**P. de Souich**, Canada), *modelarea farmacocinetică-farmacodinamică (PK-PD)* (**M. Danhof**, Olanda), *terapia demenţei*, *interacţiunile aliment - medicament, inhibitori selectivi de* COX_1 *si* COX_2 *si implicaţiile lor terapeutice ,etc.*

Firmele de medicamente au contribuit din plin la desfăşurarea acestei mari manifestări atît prin sponsorizarea participării unor tineri cercetători si cadre didactice cît si prin organizarea unor simpozioane cum au fost *„Evaluarea si utilizarea unor combinaţii de produse analgetice"*(moderator prof. *Panerai*, Italia), *medicamentele orfane*, etc.

Congresul a beneficiat de condiţii excelente în Centrul de congrese si Centrul de afaceri din Florenţa. Ambianţa culturală unică a Florenţei, concertul de orgă din Biserica Santa Croce, proximitatea fizică a unora dintre cele mai mari capodopere universale, discuţiile numeroase si schimburile de idei ce s-au făcut permanent si-au pus amprenta cu siguranţă asupra tuturor participanţilor. Toţi autorii care au fost prezenţi si-au prezentat si oral lucrările poster în sesiuni special rezervate pentru aceasta ceea ce a contribuit la creşterea interesului ştiinţific pentru fiecare lucrare prezentă în program.

Din Romania au fost prezentate lucrări din Bucureşti, Iasi, Arad si Tg. Mureş.

Concluzia acestei ultime manifestări ştiinţifice cu caracter mondial de Farmacologie clinică si Terapeutică din secolul XX este aceea că **farmacoterapia bazată pe cunoaşterea fundamentală tot mai aprofundată a mecanismelor viului si pe o capacitate fără precedent a industriei de a produce cele mai performante molecule active farmacodinamic** este aptă pe deplin să răspună cerinţelor de vindecare (uneori si de prevenire) a bolilor ce formează patologia actuală si oferă destule perspective de a fi unul dintre factorii esenţiali în ameliorarea calităţii vieţii si a performanţelor umane în secolul ce urmează.

Mihai Nechifor

AL IX-LEA CONGRES INTERNAŢIONAL ASUPRA MAGNEZIULUI MAG 2000

Unul dintre evenimentele ştiinţifice internaţionale ce marchează acest ultim an al secolului XX a fost fără îndoială şi **9th International Magnesium Simposium MAG 2000** desfăşurat între 10-15 septembrie la **Vichy** (Franta).

Organizat sub egida **Societătii Internaţionale pentru Studiul Magneziului** şi avînd ca preşedinte de onoare pe prof. **J. Durlach** (*Franţa*) iar ca preşedinte al congresului pe prof. **Y. Rayssiguier** (*Franţa*) congresul a reunit cadre didactice şi cercetători din 26 de ţări de pe toate continentele. Sesiunile de comunicări au fost orientate pe cele mai importante direcţii pe care se dezvoltă cercetarea magneziului azi. Dintre acestea menţionăm : homeostazia intracelulară şi transportul membranar), magneziul şi funcţiile celulare, absorbţia şi metabolismul, magneziul în afecţiunile umane, etc. S-a subliniat existenţa unor transportori specifici pentru magneziu la nivelul membranei celulare şi posibila lor implicaţie în fiziologie şi patologie. În magistrala sa conferinţă Maguire a susţinut că pînă în anul 2004 vor fi identificate cel puţin 2 sindroame din patologia umană care să aibă ca suport biochimic perturbări ale transportului magneziului. Rude R.K. (*SUA*) a arătat că deficienţa de magneziu este un factor de risc pentru osteoporoză, Wolf F.I. (*Italia*) a susţinut ca Mg^{2+} este un modulator al proliferării celulare iar Touyz R.M. (*Canada*) a demonstrat că stimularea receptorilor pentru angiotensina II (AT1) modifică concentraţia intracelulară a magneziului. S-au adus argumente asupra relaţiilor dintre nivelul unor cationi bivalenţi plasmatici (inclusiv Mg^{2+}) şi severitatea unor neurotraumatisme, despre protecţia obtinută în mod experimental cu magneziu faţă de unele convulsii experimentale şi despre acţiunea acestui cation la nivelul receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA) (receptori pentru neuroaminoacizii excitatori). Referitor la implicaţiile magneziului în inflamaţie şi imunitate, Weglicki W.B. (*SUA*) a arătat că în condiţiile depleţiei de magneziu creşte acţiunea proinflamatorie şi prooxidantă a unor neuropeptide, iar Kumura M. (*Japonia*) a arătat că Mg^{2+} influenţează funcţiile celulei NK. Interesante sînt datele aduse de Mazur A. (*Franţa*) în ceea ce priveşte relaţia dintre magneziu şi procesul malign. Astfel, deficienţa în Mg^{2+} inhibă creşterea tumorii primare dar favorizează apariţia metastazelor.

Atît specialiştii de vîrf prezenţi la congres cît şi cele mai importante institute de profil din lume recomandă un aport alimentar minim de 270 mg magneziu/zi pentru femeia adultă şi de 360 mg/zi pentru bărbatul adult. Anke M. (*Germania*) a arătat ca s-a produs în mod constant în ultimele decenii o scădere a aportului de magneziu prin alimentaţie datorită schimbării structurii alimentaţiei în multe ţări din lume. În ţările în care alimentaţia cuprinde în proporţie mai mare legume şi fructe acest aport este considerabil mai inalt. După ce Elin R.J. (*SUA*) a prezentat date complexe în ceea ce priveşte evaluarea deficienţei cronice latente de magneziu, iar Seeling M.S. (*SUA*) a facut o amplă trecere în revistă a implicaţiilor deficitului de Mg^{2+} în patologie, Spatling L. (*Germania*) a arătat efectul benefic al Mg^{2+} administrat în cazul unei iminenţe de naştere prematură, Wang (*SUA*) efectul benefic al profilaxiei cu oxid de magneziu a crizelor migrenoase la copil, Pap K. (*Ungaria*), a arătat rezultatele bune ale aplicării tratamentului cu compuşi de magneziu în climacterium iar Strecher M (*Israel*) efectul Mg^{2+}asupra unor terapii antiagregante plachetare. O sesiune a fost dedicată rolului Mg^{2+} în diabetul zaharat. S-au prezentat lucrări experimentale sau clinice care au arătat că depleţia în acest cation este un factor de risc pentru complicaţiile diabetului zaharat. Lipsa magneziului creşte rezistenţa periferică la insulină, modifică toleranţa la glucoză, grăbeşte apariţia complicaţiilor vasculare şi a dislipidemiei (mai ales în diabetul de tip II). O masă rotundă s-a axat pe tematica «**Magneziu şi apa**». În cadrul acesteia, T. Theophanidis (*Grecia*), Kollman F.H. (*Austria*) şi Croize J. (*Franta*) au prezentat numeroase date legate de interacţiunea dintre cationul magneziu şi moleculele de apă, despre concentraţia în apă a acestui cation şi chiar unele corelatii dintre evoluţia istorică a unor civilizaţii şi concentraţiile cationilor în apa consumată de locuitorii zonelor respective.Din Romania au fost prezentate în sesiuni plenare oral două lucrări: **Nechifor M., Teslariu E., Mindreci I., Mihailovici S, Matei V., Filip C., Miftode M., Danila Gh. (Iaşi)** – Influenţa magneziului, cromului şi cuprului în diabetul aloxanic la şobolan, şi **Vlad M., Uza G., Porr P.J., Sinca A., Uza D. (Cluj-Napoca)** - Raporturile Ca/Mg, Ca^{2+}/Mg, Ca/Pi, Ca^{2+}/Pi şi Mg/Pi la pacienţii cu HTA esenţială asociată cu hipomagneziemie.

Mihai Nechifor

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

PSIHIATRIA 2000. TRADIŢII ŞI PERSPECTIVE

Congres Naţional de Psihiatrie

Congresul naţional de psihiatrie, desfăşurat între 4-7 octombrie 2000 în Centrul Universitar Iaşi, a fost organizat de Spitalul Universitar de Psihiatrie „Socola” sub patronajul Asociaţiei Psihiatrice Române, organizaţie profesională care are menirea de a reuni eforturile specialiştilor în scopul asigurării, perfectării şi dezvoltării asistenţei psihiatrice, promovării sănătăţii mintale, cercetării ştiinţifice şi de educaţie medicală continuă..

Plasat la interfaţa dintre milenii, congresul, „Psihiatria 2000. Tradiţii şi perspective”, s-a bucurat de un interes deosebit, deschiderea oficială înregistrând un număr de peste 300 de participanţi, în majoritate psihiatri, dar şi din alte specialităţi din domenii conexe (geriatrie, endocrinologie, medicină legală, psihologi, sociologi). Lucrările congresului au fost onorate de prezenţa unor personalităţi din străinătate, nume cu rezonanţă amplă în psihiatria mondială. Participarea internaţională o considerăm o dovadă a respectului de care se bucură psihiatria românească şi, în acelaşi timp, o posibilitate de racordare la principiile statuate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi Asociaţia Mondială de Psihiatrie.

Lucrările s-au desfăşurat pe diferite secţiuni, toate oglindind acelaşi scop - o activitate de cercetare ştiinţifică susţinută în beneficiul bolnavului psihic. Mesajul din partea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii transmis de către Dl. Dr. J. Henderson a reflectat dezvoltarea explozivă a cercetării ştiinţifice de psihiatrie, rolul important pe care-l ocupă sănătatea mintală în societate, aspectele sociale şi medicale ale recuperării bolnavului psihic, recunoaşterea aportului psihiatriei româneşti în plan ştiinţific internaţional.

Au fost prezentate un număr de peste 100 lucrări ştiinţifice, tematica abordată înscriindu-se într-o arie largă de interes: psihiatrie biologică, psiho-neuro-endocrinologie, genetică şi psihiatrie, psihofarmacologie, psihopatologie clinică, psihiatria copilului şi adolescentului, psihogeriatrie, psihiatrie şi sexualitate, ecologie psihiatrică şi sănătate mintală, psihologie clinică şi psihodiagnostic, psihoterapie, psihiatrie şi etică, psihiatrie şi medicină legală, calitatea vieţii bolnavului psihic, managementul în bolile psihice, practica privată în psihiatrie, religie şi psihiatrie, psihiatrie transculturală.

În paralel s-au desfăşurat simpozioane satelite organizate de firmele de medicamente, temele abordate cel mai frecvent fiind aspectele terapeutice moderne în depresie şi perspectivele unei noi psihofarmacologii, tratamentul episoadelor acute psihotice, asistenţa şi recuperarea pacientului schizofren, destigmatizarea bolnavului cu suferinţe psihice.

Au conferenţiat pe aceste teme Prof. dr. S. Kasper, Prof. dr. Michael Davidson, dr. Martin Dossenbach, dr. Ferenc Martinyi.

De un interes special s-au bucurat discuţiile organizate pe tema Proiectului „Neptun” al Legii de sănătate mintală, cu referire la profilaxia tulburărilor psihice şi a promovării unui climat sanogen, la destigmatizarea bolnavului psihic, proiect corelat direcţiilor legislative din ţările democratice şi în acelaşi timp adaptat specificităţii culturale şi tradiţiilor din România.

O altă premieră înregistrată a fost desfăşurarea în paralel a celui de al IV-lea congres al medicilor rezidenţi psihiatri organizat de Asociaţia Medicilor Rezidenţi în Psihiatrie din România. Atât medicii rezidenţi psihiatri cât şi tinerii specialişti au participat la a doua prelegere de psihofarmacologie - curs de perfecţionare postuniversitară.

Adunarea generală a Asociaţiei Psihiatrice Române a constituit un alt punct important al acestei întâlniri. Preşedintele asociaţiei, Dl. Prof. Dr. V. Chiriţă a expus un bilanţ al activităţii conducerii asociaţiei. Au fost estimate posibilităţile imediate şi cele pe termen mediu de fortificare şi lărgire a asociaţiei prin includerea de noi membri. Comunicările asociaţiei cu celelalte organizaţii şi asociaţii din cadrul World Psychiatric Association (WPA) şi European Psychiatric Association (EPA) au fost extrem de numeroase şi utile în ultima perioadă de timp. S-a discutat posibilitatea organizării următorului congres al E.P.A. în România.

În concluzie se poate afirma faptul că tradiţia medicală românească şi îndeosebi tradiţia şcolii româneşti de psihiatrie reprezintă un factor important în modernizarea şi alinierea la reglementările Consiliului Europei a asistenţei psihiatrice, confruntată în prezent cu mari dificultăţi în condiţiile modeste ale asigurărilor de sănătate. Perspectivele care se deschid, în baza tradiţiei recunoscute a medicinei româneşti, se leagă în mod cert de ameliorarea condiţiilor sociale şi economice referitoare la asigurarea cadrului de bază al asistenţei psihiatrice.

Vasile Chiriţă

NOUTATE

PATOGENIA REMODELĂRII CĂILOR AERIENE ÎN ASTMUL BRONŞIC

Procesele inflamatorii cronice determină apariţia la nivelul căilor aeriene a unor modificări structurale care constituie criterii de definire a astmului bronşic : remodelarea matricei extracelulare, descuamare epitelială, hiperplazia celulelor-goblet, remodelarea musculaturii netede şi a vascularizaţiei, depunere de colagen dedesubtul membranei bazale, şi elastoliză. Dezechilibrul dintre apoptoză şi recrutarea celulară ar putea reprezenta un factor important în progresia leziunilor inflamatorii cronice locale. Metaloproteinazele matricei reprezintă o clasă de enzime implicate în degradarea proteinelor matricei extracelulare şi par implicate şi ele în acest proces de remodelare. *Din punct* de vedere clinic, o serie de pacienţi asimptomatici, prezintă modificări obstructive reziduale persistente. Rezistenţa căilor aeriene periferice poate fi crescută la pacienţii asimptomatici cu valori normale ale FEV1, mai ales la în formele clinice severe. Obstrucţia aeriană ireversibilă este asociată cu un *wheezing* mai frecvent şi cu persistenţa procesului astmatic. CT scan-ul a demonstrat indirect că remodelarea poate fi întîlnită la astmatici, iar incidenţa anomaliilor ireversibile este crescută la astmaticii cu forme severe şi non- alergice. Alte anomalii semnalate la pacienţii astmatici sînt diminuarea reculului elastic şi a elasticităţii pulmonare. De asemenea, creşterea masei de muşchi neted poate genera o obstrucţie severă în timpul unei crize astmatice. Glandele mucoide sînt uneori lărgite şi pot induce producerea unei cantităţi crescute de mucus. Inflamaţia evolutivă şi fibroza subepitalială sînt legate de apariţia unor exacerbări clinice şi hiperreactivitate bronşică nespecifică. Degradarea şi/sau reorganizarea elastinei şi a cartilajului pot determina scăderea rigidităţii peretelui căilor aeriene şi o îngustare exagerată a căilor aeriene pentru o aceeaşi forţă generată de muşchiul neted. În concluzie, existenţa procesului de remodelare a căilor aeriene în astmul bronşic este general admisă şi poate facilita analiza consecinţelor pe termen lung ale afecţiunii. Unii pacienţi demonstrează o remodelare importantă la numai cîteva luni de la apariţia bolii, în timp ce alţii par să nu prezinte nici o remodelare evidentă după decenii de suferinţă. Studii suplimentare pe termen lung *sînt* necesare pentru a ameliora prevenţia şi tratamentul procesului de remodelare a căilor aeriene în astmul bronşic. (Bousquet, J., Vignola, A. M., Exploring the Pathogenesis of Airway Remodeling in Asthma, *RT International*, Fall 1999, 45- 6).

F. Filip

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

O PERSONALITATE A ÎNVĂŢĂMÂNTULUI MEDICAL IEŞAN APROAPE UITATĂ - PROFESOR DR. PETRUŞ NICULESCU

Deşi profesorul Petre Niculescu a condus timp de 12 ani Clinica a II-a Medicală (actuala Clinica I-a Medicală) de la Facultatea de Medicină din Iaşi, care pe atunci ţinea de Universitate, totuşi în volumul II de Istorie a Universităţii din Iaşi, scos cu prilejul Centenarului acestui înalt for de cultură al ţării, la paginile unde este redat „Învăţământul Medical - Şcoala de Medicină Internă" (1), nici măcar nu se află pomenit numele său, de altfel ca şi al altor profesori binecunoscuţi, de exemplu : Gr.T.Popa, Paul Anghel, Alex. Cosăcescu, Ion Bălteanu etc. Doar în volumul I al Centenarului Institutului de Medicină şi Farmacie din Iaşi (2) se menţionează în 3 rânduri despre activitatea profesorului Petre Niculescu.

Eram tentat să cred că poate lipsa unor date biografice, bibliografice, memoriale etc., despre profesorul Petre Niculescu, de altfel ca şi despre alţii care au avut un rol important în progresul învăţământului la Facultatea de Medicină Iaşi, să fi contribuit la lansarea lor în uitare. De acum, când răsfoind Albumul Centenarului constat trecerea sub tăcere a unor valoroase cadre didactice, printre care şi profesori conducători de disciplină, contemporani cu autorii albumului, trebuie să recunosc, fără să mă mai mir, că nu mai poate fi vorba numai de lipsa unor date informative (3).

*

De aceea considerăm un prilej fericit aceste aniversări, care oferă totodată şi ocazia de a repune în adevărata lor valoare oameni şi fapte, care au contribuit la progresul specialităţii respective, constituind o pildă, dar şi un îndemn pentru continuatorii lor.

Unul dintre aceştia a fost profesorul dr. Petre Niculescu, şeful Clinicii a II-a Medicală de acum mai bine de o jumătate de veac.

Poate că cineva s-ar putea întreba de ce un dermatolog se referă la viaţa şi activitatea unui profesor de medicină internă ? Ca răspuns, trebuie să menţionez că timpul când profesorul Petre Niculescu a funcţionat la Iaşi, în deceniul al III-lea (1930-1942) dintre cele două războaie mondiale, mai bine de jumătate se suprapune ultimilor mei ani de studenţie, după cum şi celor de tânăr medic, pe care i-am petrecut în preajma acestei deosebite personalităţi.

Într-adevăr, l-am avut timp de 2 ani profesor de clinică medicală, am fost intern şi extern prin concurs în clinica sa, am dat cu el examenul de specialitate în medicină internă în cadrul doctoratului de atunci, mi-am pregătit teza de Doctorat în medicină şi chirurgie (4) în clinica sa, am susţinut-o sub preşedinţia sa şi, rămânând în continuare, ca tânăr medic, internul său, am colaborat cu el şi în activitatea ştiinţifică (5), iar ulterior l-am avut membru în comisia de concurs pentru medici de circumscripţie CFR pe ţară, ţinut la Bucureşti în 1939-1940.

Iată de ce numele său răscoleşte în mine clipe ale impetuoasei perioade începută odată cu „sfârşitul învăţăturii" mele medicale, când cu naivitate credeam că odată cu diploma de doctor în medicină şi chirurgie, un drum îmi era deschis. Astăzi pot spune că de cele mai multe ori mi-a fost barat şi înlăturarea acestor bariere a necesitat o muncă şi risipă de energie, care ar fi putut aduce mai de timpuriu un folos mai substanţial specialităţii noastre.

*

Aşa încât încercarea de a evoca personalitatea atât de complexă a unei figuri ieşite din comun, de care mă leagă amintiri ce fac să vibreze în sufletul meu coardele cele mai sensibile, mă copleşeşte şi-mi îngreunează slovele de teama că nu voi reuşi să le îmbin în aşa fel încât să-l recunoască cei ce-au trăit în apropierea lui (oare mai există dintre aceştia?) şi totodată să şi-l reprezinte cât mai fidel cei ce nu l-au cunoscut ...

Era chipeş, destul de înalt, bine legat, cu o faţă mai mult rotundă, părul şi musteaţa uşor surie, înainte de vreme, simpatic de la prima vedere, volubil; cu vorba uşor „sâsâită", uneori, la prima vedere, era mai greu de înţeles până când te deprindeai cu el.

Cu toţii îl numeam profesorul Petruş Niculescu, diminutiv pe care nu-l agrea, dar folosit mereu de studenţi, medici şi colaboratori, devenise atât de obişnuit, încât fiecare vorbind despre Clinica a II-a Medicală, spuneau clinica lui Petruş sau am examen ori susţin teza la Petruş etc., ilustrând totodată şi pe bună dreptate, simpatia de care se bucura din partea tuturor.

Locuia la Bucureşti, unde avea şi familia. Soţia sa, Medeea Niculescu, era o doamnă veritabilă, înaltă aproape cât profesorul, frumoasă, simpatică şi inteligentă. Fiind medic, şefă de lucrări la Obstetrică şi Ginecologie la Bucureşti, a candidat împreună cu Dr. Aburel şi Dr. Plăcinţeanu la catedra similară de la Iaşi , devenită vacantă prin plecarea la Bucureşti a profesorului Zaharescu-Caraman, chiar în anul când noi l-am avut profesor numai semestrul I. Catedra a fost suplinită de prof. P.Anghel de la Chirurgie, cu care am susţinut şi examenele de sfârşit de an, dar cursurile au fost predate de dr. Eugen Aburel. La concursurile următoare, Medeea Niculescu nu s-a mai prezentat, dar alegerea tot nu a fost tranşată curând, căci intervenise o a treia candidată, dr. Lucia Leon Borcea. Până la urmă reuşeşte profesorul Aburel, iar pentru profesorul Plăcinţeanu s-a creat a II-a Clinică de Ginecologie şi Obstetrică la Casa Asigurărilor Sociale, plasată la mansarda Policlinicii stomatologice de astăzi, iar ulterior mutată la Spitalul nr. 2 al Casei de Asigurări Sociale, ce purta numele profesorului dr. Nicolae Paulescu, descoperitorul insulinei, înlocuit însă sub regimul comunist cu acel al profesorului dr. C.I.Parhon.

Profesorul P. Niculescu făcea naveta. Pleca sâmbăta la Bucureşti şi venea luni sau marţi la Iaşi. La fiecare serie de studenţi explica ce avantaj mare este pentru ei că vine în fiecare săptămână de la Bucureşti, căci în tren are timp suficient să reflecteze asupra celor două ore de curs ce urmau a fi ţinute de două ori în săptămâna respectivă. Cursul de alfel, ca aproape toate prelegerile de clinică la Facultatea de Medicină, erau ţinute nu după o planificare prestabilită la începutul anului, ci pentru a fi cât mai apropiate de activitatea practică a viitorilor medici, se făceau expunând un capitol de patologie medicală, cu ilustrarea lui prin prezentarea bolnavilor respectivi. Aceştia erau examinaţi de către profesor în faţa studenţilor (şi profesorul P. Niculescu era un clinician de înaltă clasă), iar datele de anamneză şi istoricul bolii erau citite din foaia de observaţie, pe care o alcătuia cu multă grijă externul sau internul salonului căruia îi aparţinea bolnavul, planificare ce se făcea cu o săptămână înainte. La un curs a fost prezentată o paralizie facială. Externa a citit foaia de observaţie în care se nota că bolnavul călătorind cu trenul de la Paşcani la Iaşi a fost „curentat" şi a doua zi a remarcat paralizia facială. Profesorul a întrerupt lectura şi s-a adresat imediat studenţilor : „aveţi şansa să vedeţi un caz rarisim de paralizie facială în urma acţiunii curentului electric", explicând fiziopatologic cum s-ar fi putut produce fenomenul. După curs, doctorul C.Strat, care era medic secundar şi în acelaşi timp şi asistent, îi spune în mod foarte delicat că bolnavul respectiv nu a fost victima unei electrocutări, ci a stat în curent, geamurile la vagon fiind deschise. Profesorul a rămas stupefiat ! „Cine a scris foaia de observaţie?" întreabă el. Apare autoarea, o studentă tinerică, foarte drăguţă, deşteaptă şi apreciată în chip deosebit de profesor. Dealtfel, profesorul avea întotdeauna în jurul său numeroşi studenţi şi studente, ce-l însoţeau la vizită. Aceştia, deşi nu erau interni sau externi, lucrau benevol în clinică pentru a învăţa. Era foarte politicos cu toată lumea, dar în special cu studentele pe care le numea „fetele mele". „D-ta ai scris că bolnavul a fost curentat?" întreabă el studenta respectivă. „Da" a fost răspunsul. „Se poate să mă duci în eroare, să vorbesc la curs despre electrocutare în paralizia facială pentru că dumneata nu ştii româneşte? A fi curentat este tot una cu a te trage curentul ? Fugi! Nu mai eşti fata mea!" A trecut incidentul. L-a uitat! Nu era ranchiunos. Era o fire deschisă, iertătoare, chiar dacă victima incidentului a fost persoana sa. La cursul următor a făcut şi studenţilor rectificarea cuvenită, arătând posibilitatea unei acţiuni similare a factorilor meteorologici cu aceia a curentului electric.

*

Aceasta era atmosfera de lucru în Clinica a II-a Medicală. Se lucra cu plăcere, cu tragere de inimă. Nu se semna prezenţa, dar toată lumea era la ora 7^{30} la serviciu orice ar fi fost. Datorită acestei statornice discipline, odată vizita într-o zi de luni, pe care o făcea D-ul Strat, care era „fac-totum" în Clinica a II-a Medicală, a fost făcută la „mare ţinută", îmbrăcaţi în „smoking" , căci toţi medicii au venit la serviciu direct de la balul medicinii care avuse loc la Cercul Militar şi, durând până dimineaţa, n-au mai avut timp să treacă pe acasă să se schimbe.

Acestă atmosferă deconectantă era imprimată chiar de profesor, care de 2-3 ori pe an, în cancelaria lui, aranja câte o sâmbătă după amiază o reuniune a tuturor celor ce lucrau oficial sau benevol, medici şi studenţi, servind câte un ceai, cu câteva gustări aranjate de personalul clinicii, sub stricta supraveghere a D-nei Pânzaru, prima clinicii (echivalentul sorei şefe de astăzi) şi delectaţi de un patefon cu muzică clasică, dar şi de dans, practicat efectiv timp de 1-2 ore.

De aceea nu e de mirare că „Clinica lui Petruş" concentra numeroşi studenţi şi medici tineri dornici de a se instrui, fiind abordabilă oricui, fără nici o formalitate. Era suficient sa-ţi exprimi dorinţa de a lucra şi erai imediat acceptat. Aşa se explică faptul că cele mai multe teze de doctorat erau lucrate în Clinica a II-a Medicală, unde profesorul era o inepuizabilă sursă de subiecte pentru cercetarea ştiinţifică, iar laboratoarele, cel de chimie condus de D.Herescu şi cel de hematologie de Dr. Angela Rozin, erau efectiv la dispoziţia lor. Doctorul Lazăr Diaca funcţiona în calitate de şef de lucrări, ocupându-se însă mai mult de laborator. Pe vremea când era intern la clinică, erau externi Victor Dimitriu, devenit conferenţiar la Bucureşti, apoi Ministru adjunct la Ministerul Sănătăţii şi ulterior ambasador al României vreo 5 ani la Buenos Aires şi apoi la Viena şi Paris. A căzut în disgraţia lui Ceauşescu şi a fost rechemat în ţară stabilindu-se cu domiciliul, în calitate de medic, la Constanţa, fiindu-i refuzate toate cererile de plecare la Paris unde avea familia. Când De Gaule a vizitat România, el a decorat cu Legiunea de onoare pe Ceauşescu, dar şi pe Victor Dimitriu, ceea ce l-a înfuriat şi mai tare pe Ceauşescu. Însă la cererea insistentă a lui De Gaule, i-a permis să părăsească ţara şi a rămas la Paris.

Cel de al doilea extern, Costică Dimitriu, deasemeni cu o suprafaţă mare politică, a devenit profesor de clinică medicală la Bucureşti, la Spitalul de Urgenţe.

Tot pe acea vreme lucrau benevol în clinică mai mulţi studenţi şi medici tineri, venind la clinică zilnic, la fel cu personalul salariat. Printre aceştia trebuie să menţionez în mod special pe colegul meu de liceu şi facultate, d-rul Dumitru Ungureanu, un clinician de mare valoare, care era foarte apreciat de profesor. Şi-a lucrat teza de doctorat la Clinica a II-a Medicală, cu subiectul: „Aplicaţiile clinice ale mecanografiei gastrice", susţinând-o sub preşedenţia profesorului P. Niculescu (6). A cercetat întreaga bibliografie de limbă germană, pentru cartea de Farmacologie scoasă de profesor, care i-a promis şi un post în clinică, dar a rămas, nu ştiu din ce motive, numai promisiune. Fiind tânăr medic şi neavând nici un serviciu, a fost nevoit să devină reprezentantul Fabricei germane de medicamente „Böeringer". Şi cu acestă ocazie am colaborat strâns. Eu eram medic secundar provizoriu la Primirea medicală a Spitalului Sf.Spiridon, având prilejul să plasez medicamentele prezentate de el, mai ales noua sulfamidă „Gambardol", deabea apărută, care făcea minuni în afecţiunile microbiene din medicina internă şi dermatologie. Ulterior şi-a găsit un post de medic de circumscripţie în comuna Belceşti, jud. Iaşi. Aici l-a prins războiul. A fost mobilizat pe frontul de est, într-o unitate operativă. A fost rănit şi a căzut prizonier la Ruşi, unde a îndurat tot felul de suferinţe. Dar şi acolo i-a fost apreciată pregătirea sa profesională deosebită, graţie căreia, după vre-o 5 ani de suferinţe i s-a permis să revină în ţară. S-a prezentat direct la cirumscripţia lui, de unde a şi ieşit la pensie. Alţii în locul lui ar fi ajuns direct profesori universitari, aşa cum unii au urcat după câţiva ani de asistent sau direct din reţea, fără să li se ceară nici stagii în învăţământ, nici doctorat, nici activitate ştiinţifică sau didactică, ci numai pe baza activităţii politice. Şi doctorul Ungureanu, ca toţi cei care erau eliberaţi din Rusia era socotit omul regimului comunist, aşa că imediat a fost cooptat în Comitetul Regional de Partid al Regiunii Iaşi, în care nu a făcut parte decât vre-o 2 ani deoarece neavând activitate din cauză de boală, a fost eliberat. Nu a cerut nici un privilegiu de la comunişti în schimb a ajutat prin prestanţa sa în partid, pe mulţi din circumscripţia sa sau din I.M.F. care erau în nevoie. Avea un mare talent la însuşirea limbilor străine. Cunoştea bine limba franceză şi germană iar în prizonerat a învăţat limba rusă şi engleză de la un profesor universitar german, prizonier şi el în Rusia. Apoi la Belceşti a studiat, însuşindu-şi destul de bine, limba italiană şi spaniolă, iar după ce a ieşit la pensie şi-a întreţinut activitatea cerebrală prin studiul limbii portugheze, iar către sfârşitul vieţii şi al olandezei. Fiului său, doctorul Gabriel Ungureanu, devenit profesor universitar de clinică medicală, fost şi decan al Facultăţii de Medicină, U.M.F. Iaşi (ce naşte din pisică şoareci prinde!), pentru că în şcoală nu se preda ca limbă străină decât limba rusă, i-a predat el acasă, în mod susţinut limbile franceză, germană şi engleză.

Mai frecventau în mod regulat clinica, aşa cum se constată şi din câteva fotografii ale vremii, pe care le mai păstrez, doctorul Octav Costăchel, devenit profesor la Clinica Oncologică din Bucureşti şi directorul Institutului Român de Oncologie, dr. Rubin Bărbuţă, fost conferenţiar la Clinica Infantilă Iaşi, dr. Zenovia Covăsneanu, un mare specialist, medic de laborator, dr. Jana Popa Mihailescu, devenită soţia profesorului universitar Oţetea, de la Universitatea din Cernăuţi, dr. Horeangă etc. Toţi aceştia participau la vizită în mod activ, la discuţiile referitoare la diagnostic şi tratamentele de aplicat, fiecare spunându-şi părerea (inclusiv studenţii) bine documentată. Se alegea astfel atitudinea terapeutică cea mai eficientă, în avantajul unei îngrijiri optime a bolnavilor. Pe o altă fotografie suntem cei patru candidaţi care am susţinut examenul de clinică medicală, în cadrul doctoratului de atunci, iar un mic tablou din 28 mai 1938 reprezintă pe profesorul P.Niculescu alături de cei patru candidaţi care am susţinut teza în aceeaşi zi iar pe rândul doi doctor C.Strat, ulterior profesorul şi decanul Facultăţii de Medicină Generală I.M.F.Iaşi, chimist D.Herescu şi doctor Dumitru Ungureanu.

Am citat numai pe câţiva, şi numai dintre contemporanii mei, care s-au format în veritabila şcoală de clinică medicală care s-a dezvoltat în anturajul profesorului Petruş Niculescu.

Profesorul P.Niculescu era un erudit şi un poliglot. Vorbea în mod curent limbile franceză, germană, engleză şi italiană. Îmi aduc aminte, era poate prin 1937 sau 1938, renumitul profesor italian de endocrinologie Nicola Pende a vizita Facultatea de Medicină din Iaşi. Cuvântul de bun sosit şi o consistentă prezentare a sa i-a făcut-o într-o pefectă limbă italiană profesorul P. Niculescu, în anfiteatrul G.Enescu de astăzi. Era la curent cu toate noutăţile în practica medicală pe care ni le servea la vizită şi se străduia să le introducă în clinică. Între acestea erau cercetările asupra vâscozităţii sângelui, asupra acţiunii şi folosirii în clinică a serului hipertonic, cercetări asupra tulburărilor metabolice şi corectarea lor în practică. Dar un subiect pasionant pentru el îl constituia explorarea tubului digestiv prin metoda viscerografică, imaginată de japonezi şi introdusă la noi de către Danielopol. S-au lucrat şi câteva teze de doctorat cu acestă temă (4,6), după cum a fost studiată şi influenţa psihicului asupra secreţiei gastrice sub influenţa prânzului fictiv, modificările fiind înregistrate prin metoda viscerografică. Unele cercetări au fost comunicate şi publicate în Buletinul Academiei de Medicină a României. (5). Totodată s-a preocupat şi de studiul de chimie biologică în care a introdus şi a predat şi un curs facultativ. Dealtfel profesorul P. Niculescu a suplinit şi Catedra de Chimie biologică înfiinţată de curând, devenită în scurt timp vacantă prin moartea profesorului Corneliu Şumuleanu.

Profesorul P.Niculescu s-a născut în anul 1894. A urmat cursurile universitare la Facultatea de Medicină din Bucureşti, fiind un strălucit elev şi colaborator al eruditului profesor Anibal Teohari. A urcat toate treptele învăţământului medical până la aceea de şef de lucrări. În 1930, devenind vacantă Clinica a II-a Medicală la Facultatea de Medicină din Iaşi, prin plecarea profesorului Bacaloglu la Bucureşti, postul a fost ocupat prin concurs de doctorul Petruş Niculescu care a devenit profesorul titular al catedrei. În timpul celui de al II-lea Razboi Mondial, profesorul P.Niculescu a fost mobilizat cu gradul de lt.colonel la spitalul Z.I.nr.285 (Spitalul Sf.Spiridon).

În 1942 profesorul P. Niculescu se transferă la catedra de Farmacologie de la Facultatea de Medicină din Bucureşti, unde a funcţionat numai 2 ani, decedând în anul 1944, la vârsta de numai 60 de ani.

După război, soţia sa a activat în cadrul Ministerului de Externe, până când, obţinând în scurtă vreme, aproximativ cam prin 1950, o deplasare la Londra, a rămas acolo, unde se găsea dealtfel şi fiul ei.

Profesorul dr. Constantin Negoiţă, organizând în anul 1981 centenarul clinicii I-a Medicală, continuatoarea clinicii a II-a Medicală de înainte de război, printre profesorii care au ilustrat catedra a reliefat şi a repus la loc de cinste personalitatea profesorului dr. Petre Niculescu, confirmând că, spre deosebire de contemporani, istoria nu uită aşezându-i pe fiecare la locul cuvenit.

Prof.dr.doc.Mircea Munteanu

BIBLIOGRAFIE

1. Râşcanu V., Năstase Gh., Vasserman L., Creţeanu C., Învăţământul medical, in: *Contribuţii la istoria dezvoltării Universităţii din Iaşi*, 1860-1960, Bucureşti, 1960, 2, 340-341.
2. Romanescu C., *Un secol de învăţământ medical superior la Iaşi* (1879-1948), vol. 1, 121.
3. *** Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi (1879-1979), Album, edit. Poligrafică Arta Grafică, Bucureşti, 1979
4. Munteanu M., Mecanografia colonului terminal. Acţiunea câtorva medicamente – *Teză de Doctorat în Medicină şi Chirurgie* (proşedinte prof. P. Niculescu), Facultatea de Medicină Iaşi, edit. Arta Grafică Albina Romanească, 1938

5. Niculescu P., Munteanu M., L'action constructive de l'adrenaline sur le rectum. Etude viscerographyque - Bull. Acad. Med. Roumanie, T V-VI, 1938, 403
6. Ungureanu D., Aplicaţiile clinice ale mecanografiei gastrice, *Teză de Doctorat în Medicină şi Chirurgie* (preşedinte prof. P. Niculescu) Facultatea de Medicină Iaşi, 1938
7. Munteanu M., Interviu acordat studenţilor. Răspuns la ancheta studenţească Symposion (Rev. Asoc. Stud. din I.M.F. Iaşi), an II, 9, mai-iunie,1971, 5-8

NOUTATE

POLIFORMISMUL GENEI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ŞI INIMA DE SPORTIV

Deşi conceptul inimii de atlet a fost presupus de Henschen încă din 1899, până în 1982 nu au fost date concludente legate de acest cocept. În 1982 Keul şi col. arată o diferenţă între modelul HVS în funcţie de tipul de atletism, cu scăderea fracţiei de ejecţie şi HVS centrifugă la atleţi de rezistenţă faţă de HVS de tip centripet la atleţi participând la sporturi statice. Inima de atlet care apare la alergători de distanţe mari se caracterizează prin HVS (în funcţie de intensitatea antrenamentului de rezistenţă). Recent s-a arătat că factorii genetici sunt modificaţi în diferite boli cardiace şi polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei influenţează morfologic sistemul cardiovascular. Factorii genetici pot influenţa inima de atlet deşi argumente clare nu au fost aduse decât incepând din 1985 şi ulterior în 1990 când Bielen şi col. au arătat o influenţă genetică semnificativă în HVS. Gena enzimei de conversie a angiotensinei umană este localizată pe braţul lung al cromozomului 17 şi constă din 26 de exone şi 25 introne. Studii variate asupra polimorfismului genei ACE (angiotensin converting enzyme) şi modificările cardiace au arătat că concentraţia sanguină a ACE şi activitatea T cell ACE sunt semnificativ crescute şi că tipul 1 al receptorului angiotensinei II este comun la pacienţii cu polimorfism al deleţiei faţă de cei cu polimorfism de inserţie. S-a sugerat că HTA şi HVS se dezvoltă mai frecvent la pacienţii cu deleţie datorită tensionării vasculare crescute şi proliferării musculare netede crescute, consecinţa conversiei angiotensinei I în angiotensină II şi accelerării inactivării bradikininei prin acţiunea locală a ACE în miocardul dilatat şi pereţii vaselor. Autorii au studiat la 43 de bărbaţi sănătoşi între 23şi 65 de ani care au participat la ultramaraton (100 km) polimorfismul genei ACE în grupul de deleţie (D/D) şi grupul de inserţie (I/I). Ecocardiografic au fost apreciate diametrele telediastolice şi telesistolice ale VS, grosimea septului interventricular, masa VS şi FE. S-a constatat că cei cu genotip de tip D/D şi D/I au o HVS semnificativ mai importantă decât cei cu genotip I/I. Markeri corelaţi cu HVS ecocardiografic au fost DDVS (>65,5±4,0 mm) şi masa VS (369,5±73,9 g) mai mari la cei cu deleţie faţă de cei cu inserţie (DDVS 57,4±4,2 mm, masa VS 306,5±93,7 g). Autorii conchid că la alergătorii de distanţe mari polimorfismul genei ACE de tip D/D şi D/I au o influenţă puternică asupra hipertrofiei ventriculare comparativ cu genotipul I/I. (Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete˘s heart, J. Nagashima, H. Musha, H. Takada, T. Awaya, H. Oba, N. Mori, K. Ohmiya, S. Nobuoka, M. Murayama, Clin. Cardiol., 2000, 23, 621-624)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 4

CUM AM DEVENIT PEDIATRU

În primăvara anului 1941 s-a ţinut în spitalul „Sf. Spiridon" din Iaşi concursul de externat. Îmi amintesc că am renunţat să plec în vacanţa de Paşte şi am rămas să învăţ la disciplina de Anatomie, care ocupa un loc important în concurs.

Fost absolvent al secţiei ştiinţifice a Liceului „C. Negruzzi" din Iaşi, anatomia, cu caracterul său descriptiv, nu m-a atras prea mult. Totuşi am reuşit relativ bine şi am ales un loc la Clinica infantilă. Clinica era condusă de Profesorul Ion Nicolau, personalitate care urma să joace un rol decisiv în viaţa mea.

Am fost repartizat la un salon de sugari, foarte mare, cu 16 boxe centrale şi deseori cu paturi suplimentare. Prima mea impresie a fost neplăcută, din cauza vacarmului din salon, căci copii plângeau mai tot timpul după mamele care erau scoase din salon după alăptare. Când a veni, însă, la vizită Profesorul Nicolau, pentru mine a fost ca un şoc, resimţind pentru domnia sa o simpatie şi o admiraţie, ca o dragoste la prima vedere.

Profesorul I. Nicolau era absolvent strălucit al Facultăţii de Medicină din Bucureşti şi ulterior, discipol al marelui savant Ion Cantacuzino, în preajma căruia a stat un sfert de secol. Acest ilustru om de ştiinţă, prin puternica sa personalitate, i-a modelat personalitatea şi formaţia sa ştiinţifică.

Profesorul Nicolau avea un fizic deosebit de plăcut, blond, cu ochi albaştri şi un profil ce amintea de Wagner.

După doi ani petrecuţi la Clinicile din Paris, Lyon şi Londra, profesorul, deşi avea o origine modestă, devenise un adevărat gentleman, ca şi modelul său.

De o politeţe extremă, incapabil să jignească pe cineva, totdeauna plin de bunăvoinţă, mi s-a adresat de la început ca unui coleg mai tânăr, cu o deosebită amabilitate. Am fost astfel cucerit şi am hotărât în sinea mea să-l iau ca model, încercând să-l imit şi în ţinuta vestimentară şi în comportament.

Îmi amintesc, de pildă, că profesorul avea la el o mică lupă cu care examina erupţiile cutanate. La o vizită, însă, nu şi-a găsit lupa de care ar fi avut nevoie, dar, cum eu îmi cumpărasem o lupă asemănătoare, i-am oferit-o pe a mea. Dumnealui a zâmbit către mine şi cred că a înţeles că vreau să-l urmez.

Fascinat de profesor am rămas în Clinica Infantilă şi în stagiile următoare, până la absolvirea facultăţii, adică încă doi ani.

În toamna anului 1943 am plecat pe front, fiind repartizat la ambulanţa diviziei 24 Infanterie, în zona Melitopol. După o lună de luptă în retragere, ca să scăpăm de încercuire, la 30 octombrie 1943, întreaga ambulanţă s-a refugiat în Crimeea, unde eram în relativă siguranţă, dar legătura cu ţara nu se mai putea face decât cu avionul sau cu vaporul. Eram destul de deprimat căci îmi dădeam seama de riscurile unui prizonierat.

I-am scris atunci o scrisoare profesorului Nicolau, exprimându-mi recunoştinţa şi afecţiunea pentru tot ce învăţasem, căci nu ştiam dacă îl voi mai vedea.

Totuşi, după trei luni de front pe ţărmul de nord-est al Crimeei, am fost chemaţi în ţară, la unităţile de care aparţineam. Am plecat cu vaporul „Ardealul" şi după o călătorie emoţionantă pe mare, timp de 27 de ore, am ajuns cu bine la Constanţa. Ulterior am fost numit comandantul unui mic tren sanitar, cu care transportam răniţii din spatele frontului spre spitalele din interiorul ţării.

După 23 august, am trecut din Moldova în Ardeal şi apoi în Ungaria. Aici, la sfârşitul lunii octombrie 1944, trecând cu trenul plin de răniţi pe o linie minată de partizani, am fost grav accidentaţi, dar, din fericire, am scăpat cu viaţă şi la puţin timp am fost demobilizat. În urma bombardamentelor americane asupra Bucureştiului, casa familiei Nicolau a fost complet distrusă, profesorul pierzându-şi, printre altele, întreaga bibliotecă şi toate notele sale personale.

Fiind liber, l-am căutat pe profesor, care locuia cu soţia sa la un prieten apropiat şi l-am găsit destul de trist şi deprimat. Era necăjit şi de faptul că-şi pierduse cursul pe care îl ţinea la studenţi şi la care lucrase câţiva ani.

După demobilizare, având un răgaz de câteva luni, eu îmi dactilografiasem singur cursul de pediatrie pe care îl făcusem cu dânsul. I-am spus acest lucru şi s-a mai bucurat. Deoarece doream ca la întoarcerea în Iaşi să rămân la Clinica Infantilă, l-am rugat să-mi permită să mă înscriu la concurs pentru un post de preparator. În zelul meu tienresc i-am arătat şi certificatul de şef al promoţiei 1943. Profesorul a acceptat şi la 1 aprilie 1945 am devenit preparator, iar după trei luni am dat concursul de asistent universitar.

Obţinând în toamna anului 1948 o bursă de studii la Paris, profesorul mi-a dat recomandare pentru Robert Debré de la spitalul „Enfants Malades". De asemenea, ore întregi m-a instruit cum să mă comport, să am o prezenţă regulată, să îmi folosesc şi după-amiezele şi să nu mă întorc fără 2 lucrări publicate în Franţa, ceea ce am şi făcut. A insistat să mă duc seara la spectacolele caracteristice Parisului.

În clinica Profesorului R. Debré, care era cea mai bună clinică pediatrică din Franţa, am învăţat mai ales copilul mare şi am profitat mult din prezentările de bolnavi care se făceau zilnic, căci exista o cazuistică foarte variată.

Am intrat, prin urmare, în pediatrie pentru că am iubit şi admirat un om ; treptat, nu mai percepeam ţipetele copiilor şi acestea s-au transformat mai târziu în zâmbete.

Înconjurat de tânăr de studenţi, mai ales după cei doi ani petrecuţi la Paris, munca didactică m-a captivat din ce în ce mai mult, oferindu-mi mai târziu mari satisfacţii.

Când am ajuns eu însumi profesor, căutam totdeauna prilejuri la cursurile cu fiecare serie de studenţi să-l citez pe profesorul Ion Nicolau, ceea ce, dealtminteri, fac şi prin rândurile de faţă.

Prof.Dr. Marcel Burdea

NOUTATE

EMBOLIA PULMONARĂ DUPĂ BYPASS CORONARIAN

Apariţia emboliei pulmonare (EP) după practicarea unui bypass coronarian este neobişnuită şi implică o rată crescută a mortalităţii şi morbidităţii. Incidenţa apariţiei trombozei venoase profunde (TVP) şi a EP în acesată situaţie depinde de tromboprofilaxia postoperatorie, existenţa de catetere venoase centrale la nivelul membrelor inferioare şi de mobilizarea precoce. Diagnosticul clinic al TVP este dificil, de multe ori prima manifestare fiind EP. Efectul profilactic exercitat de medicaţia anticoagulantă este controversat. Trombocitopenia indusă de heparinoterapie se asociază cu TVP şi EP la 3,8% din pacienţii care au suportat o intervenţie cardiacă şi au primit postoperator doze masive de heparină. Asocierea medicaţiei anticoagulante la măsurile obişnuite de profilaxie, mobilizarea precoce, aspirină, nu şi-a dovedit încă eficacitatea absolută. Shammas NW. Clin Cardiol 2000 Sep ; 23(9) : 637-644.

Vasile Drug

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IUNIE - IULIE 2000

LUNA IUNIE

1. **SECŢIA PEDIATRIE (1 iunie)**
   Clinica a IV-a - Leucemie congenitală (prezentare de caz)
   Clinica a IV-a - Glicogenoză (prezentare de caz)

2. **SECŢIA DE RADIOLOGIE (7 iunie)**
   a) Principiile tratamentului multidisciplinar al neoplasmului laringian (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Genoveva Boboc

3. **SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (5-7 iunie)**
   Al VIII-lea Congres al Societăţii Române de Ştiinţe Fiziologice (SRSF)

4. **SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (8 iunie)**
   a) Actualităţi în fiziopatologia refluxului gastro-duodenal (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Corina Mihai
   b) Ateroscleroza ca boală inflamatorie şi imunologică (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Sabina Florea
   c) Disecţia de aortă ascendentă - complicaţie a bolii Marfan
   Prof. Dr. M.D. Datcu, Dr. Cristina Ciucă, Dr. Maria Stoenescu
   d) RENNIE în tratamentul ulcerului gastric
   Dr. M. Grigoriu - reprezentant Firma Hoffman-La Roche

5. **SECŢIA DERMATOLOGIE (19 iunie)**
   a) Etiopatogenia lupusului eritematos cu atingeri sistemice
   Dr. Gabriela Petrescu
   b) Angioma serpiginosum
   Prof.Dr. Zenaida Petrescu, Dr. Gabriela Petrescu, Dr. Niculina Florea, Dr. Ioana Iosep, Dr. Germina Zervo, Dr. C. Ganţaţuc

6. **SECŢIA CHIRURGIE (29 iunie)**
   a) Mijloace terapeutice moderne în pneumotoraxul spontan primar
   Dr. Cristina Pîslaru
   b) Tratamentul chirurgical acut al hipertiroidiilor
   Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. V. Filip, Prof. Dr. C. Pleşa, Dr. Elena Cotea, Prof. Dr. E. Zbranca
   c) Maladia Hirschprung la adult
   Prof. Dr. C. Dragomir, Dr. C. Dogaru

7. **SECŢIA DE MEDICINĂ LEGALĂ (23 iunie)**
   a) Colectivitatea - spaţiu de evidenţiere şi afirmare a psihopatiei (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. C. Ouatu

8. SECŢIA FARMACOLOGIE (29 iunie)

a) Actualităţi şi progrese în dezvoltarea farmacologiei româneşti
Prof.Dr. M. Nechifor

b) Interacţiuni farmacologice ale principalelor grupe de medicamente antihipertensive (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Irina Grădinaru

c) Acţiunea farmacodinamică şi implicaţiile terapeutice ale derivaţilor xantici (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Mihaela Axinte

9. SECŢIA DE MEDICINĂ LEGALĂ (30 iunie)

a) Evoluţia psihologică a minorului (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Daniela Beldiman

LUNA IULIE

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (6 iulie)

a) Tratamentul nonchirurgical în arteriopatiile obliterante ale membrelor inferioare (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. A. Petriş

b) Particularităţi ale poliartritei reumatoide la vârstnici (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Rodica Bezerghean

c) Hipertensiunea arterială esenţială ca factor de risc cardio-vascular (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Sanda Pătrăşcanu

d) Tramadol - analgezic optim în terapia durerii
Amalia Tătaru - reprezentant firma Krka

2. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (7 iulie)

a) Stupefiante şi Legislaţie (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Beatrice Ioan

3. SECŢIA FARMACOLOGIE (11 iulie)

a) Mecanisme de producere a hepatopatiilor toxice (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Vasilica Matei

b) Corelaţii farmacocinetice - element esenţial pentru caracterizarea medicamentului modern
Prof. Dr. M. Nechifor

4. SECŢIA NEUROLOGIE (26 iulie)

a) Probleme de diagnostic în sindromul confuzional acut
Dr. Rodica Prodan, Prof. Dr. Felicia Ştefanache, Dr. Dana Sîrbu, Dr. Carmen Badiu, Dr. D. Naconecinai

b) Actualităţi si perspective în terapia Bolii Alzheimer
Prof. Dr. C.D. Popescu

INDEX ALFABETIC - AUTORI

Aanicăi C - 141 (4)
Abramovici A - 43 (1)
Ailioaie C - 57 (2)
Albulescu Elena - 163 (1), 103 (2)
Aldea Marie-Janne - **143 (3)**
Alexa Ioana Dana - 31 (2)
Alexa O - **27 (1)**, 77 (3)
Alexa Oana - **101 (4)**
Ambăruş V - **123 (3)**
Andriescu Lidia - 103 (2)
Andrieş Amelia - 93 (2)
Anton Ana Cristina - **153 (1)**
Anton Carmen - **135 (2)**
Anton Cristina - 123 (4)
Anton M - 139 (1)
Antoniu Aurelia - 107 (3)
Apostol D - 93 (2)
Aprodu C - **93 (2)**
Aprodu S G - 85 (1), 119 (3)
Arhire Oana - 127 (3)
Arsenescu Cătălina - 127 (3)
Azoicăi Doina - 49 (1), 113 (2), 123 (4)

Badiu Carmen - **39 (2)**
Bădescu L - 43 (1)
Bădescu Magda - **43 (1)**, 119 (1), 113 (2)
Bălteanu C - 101 (3)
Băsu Cristina - 45 (4)
Bejenaru T - 119 (3)
Bendescu Maria - 143 (3)
Bild E - **163 (1)**
Blidaru Iolanda - **75 (4)**
Bohotin Cătălina - **119 (1)**
Bohotin V - 119 (1)
Boişteanu P - 15 (2)
Bosnea Daniela - **117 (4)**
Bostaca Tamara - 143 (3)
Boswell F J - 117 (4)
Bradea C - 89 (2), 83 (4), **91 (4)**
Brădăţan B - 43 (3)
Brădăţan Luminiţa - 57 (2), 67 (4)
Brănişteanu D - 89 (1)
Brănişteanu D D - **155 (2)**
Brănişteanu Irina - 143 (3)
Bredeţean O - **7 (4)**
Brumariu O - **143 (2),** 63 (4), **67 (4)**
Buhuşi Mona - 7 (3)
Buiuc Anda Ioana - **129 (1)**, 103 (2)
Buiuc D - 131 (2), 117 (4)
Burdea M - **191 (4)**
Burlea M - 99 (1), 93 (2)
Burlui V - 147 (4)
Busuioc D - 89 (1)
Butnaru F - 99 (1)

Carasevici E - 75 (4)
Căruntu Irina Draga - 63 (2), **167 (4)**
Cernahoschi I - 67 (4)
Chelărescu D - 125 (1)
Chifan M - 77 (1), 89 (2)
Chipail Asia - **7 (1)**
Chiriac Diana - **95 (1)**
Chiriac I - 15 (1), 175 (2), 159 (3)
Chiriţă Roxana - 71 (4)
Chiriţă V - **183 (4)**
Cianga Corina - 75 (4)
Cijevschi Cristina - **7 (2)**, **51 (3)**, **51 (4)**
Ciobanu O - 141 (4)
Ciochină Al D - 43 (3), **151 (3),** 7 (4)
Ciocoiu Manuela - **113 (2)**
Ciubotariu J - 153 (1)
Cobzeanu M D - **151 (2)**
Cojocaru Mihaela - 89 (1)
Colev Veronica - **35 (1)**, 75 (2), 113 (2), **57 (3)**
Coman Gabiela - **99 (1)**, 109 (2)
Condurache Tania - 63 (4)
Constantiniu Sofia - 131 (2)
Copăceanu M - 95 (4)
Coraci Carmen - **55 (1),** 153 (4)
Corcaci R - 55 (1)
Cosmescu Adriana - 71 (1)
Cosovanu A - 123 (3)
Costin Camelia - 63 (2)
Costinescu V - 151 (2)
Costuleanu M - 131 (4)
Cotea Elena - 77 (1), 81 (1), 89 (2)
Cotuţiu C - 63 (2)
Covic A - **31 (3), 63 (2), 21 (4)**
Covic Maria - 21 (2), **63 (2)**, **7 (3)**, 31 (3), 127 (3), 21 (4)
Cozma T - **77 (3)**
Creţu Cristina - 83 (3)
Cruickshank D - **157 (1)**
Cuciureanu D I - 59 (1)
Cuciureanu Rodica - **107 (3)**

Dahorea Cătălina - 109 (2)
Daniil C - 139 (2)
Danila Florica - 153 (4)
Dănăilă C - **133 (3)**
Dănilă Gh - 125 (1), 45 (2), **131 (4)**
Dănilă N - 89 (2)
De Looze D - **143 (1)**
Diaconu Diana - 161 (2)
Diculencu Daniela - 161 (4)
Dimitriu A - **63 (4)**
Dimitriu A G - 71 (1), 71 (3)
Dimitriu Şt - 55 (1)
Dimov V - 143 (2)
Dinu C - 151 (2)
Docan Liliana - 143 (3)
Dolinescu C - 103 (2)
Dorneanu Olivia - **161 (4)**
Dorobăţ C M - 81 (2)
Dorobăţ Gh - **81 (2)**
Dragomir C - 103 (2)
Driga O - 71 (4)
Drug V L - **43 (3)**
Duca Eugenia - **29 (1), 167 (3)**
Duma Odetta - **95 (3)**
Dumbravă A - 59 (1)
Dumistrăcel Irina - 131 (2)
Dumitrescu G - 143 (2)

Enache G - 143 (2)
Epure Oana - 77 (1)

Felea Doina - **71 (1)**, **71 (3)**
Feurdean Mirela - 139 (2)
Filimon Mădălina - **45 (4)**
Filip Florina - **89 (1)**, 43 (3), **119 (3),** 71 (4)
Filip Roxana - **109 (2)**, 131 (2)
Filip V - **81 (1), 83 (4),** 91 (4)
Flaişer Mariana - **176 (1)**, **185 (1)**
Florea Laura - 63 (2), 31 (3), 21 (4)
Florea Niculina - 77 (1)
Forna Norina - 101 (3), 147 (4), 157 (4)
Fratu Codruţa - 43 (1)

Gafencu Cornelia - 139 (2)
Gavrilescu Simona - 93 (2)
Găleşanu M R - 129 (1)
Georgescu Doina - 139 (1)
Georgescu M - 139 (1)
Georgescu N - 55 (1)
Georgescu Şt - 89 (2), 91 (4)
Ghiciuc Camelia - 63 (2)
Gorduza Dana - 79 (4)
Goţia D G - 93 (2), 119 (3), **79 (4)**
Goţia Stela - 113 (1), **57 (2)**
Grigoraş M - 151 (2)
Grigore Lucia - **97 (2)**
Grigorescu Em - 133 (1)
Grigoriu M - 163 (1), **27 (4)**

Harrison T J - 113 (1)
Haulică I - **15 (2)**, **15 (3)**
Have J E - 157 (1)
Hăncianu Monica - 133 (1)
Horváth E - 101 (4)
Hriscu M - 95 (4)
Huceanu C - 71 (4)
Hurjui J - **177 (1)**
Hurubeanu C - **87 (4)**

Iacob Gh - 151 (3)
Iacobovici Anca - 89 (1)
Iancu C - 77 (3)
Iancu Luminiţa - 99 (1), **113 (1)**
Iliescu R - 15 (2)
Indrei Anca - **87 (3)**, 91 (3), 101 (3), 137 (4)
Indrei L L - 51 (2), 87 (3), 137 (4)

Ionescu D L - 43 (3), **53 (3)**
Ionescu Dunărea Georgeta - 11 (2)
Ivan A - **49 (1)**, **51 (2)**, 113 (2)

Jaba Irina Maria - 11 (2)
Jerca Luminiţa - 89 (1)
Jerca O - 89 (1)
Jung J - 101 (4)

Lazăr C - 77 (1)
Lăcătuş Cristina - 131 (2)
Leca V - 119 (1)
Ling R - 113 (1)
Luca Cătălina - **83 (3)**
Luca Ioana Cristina - **157 (4)**
Luca Odette - 161 (2)
Luca V - 55 (1), 119 (1), 81 (2), 83 (3), 153 (4)
Luchian S - 95 (4)

Maimescu Lilia - 67 (4)
Malgarinos G - 135 (2)
Mancaş Gabriela - 89 (1)
Manea Loredana - 43 (1)
Marian Daniela - 63 (2)
Matei Vasilica - 125 (1)
Maxim Elena - 67 (4)
Mărţu S - 141 (4), **147 (4)**
Mătăsaru Silvia - 71 (1), 71 (3)
Mégraud F - 103 (1)
Miftode Egidia - **153 (4)**
Mihai Cătălina - 51 (3), 51 (4)
Mihailă D - 143 (2)
Mihailiuc C - 143 (2)
Mihailovici Maria Sultna - 51 (3), 151 (2),133 (3)
Mihalache Doina - 83 (3)
Mihalache Gr - 87 (3), 101 (3), 137 (4)
Mihalache Gr D - **101 (3)**
Mihăescu T - 25 (1)
Mihăilă Dana - 81 (1), 91 (4)
Mihăilă Doina - 85 (1), 99 (1), 111 (4)
Milea Ligia - 139 (1)
Miron Anca - **133 (1)**
Miron Ingrid - 143 (2), 67 (4)
Mironovici D - 75 (2)
Mitu F - **65 (1)**, 63 (3), **127 (3)**, 55 (4)
Mitu Magda - 65 (1), **63 (3)**, 127 (3), **55 (4)**
Mîrţu Silvia - 119 (2), **125 (2)**
Mocanu Constanţa - 125 (2), 147 (4)
Mocanu Veronica - 35 (1), **75 (2)**, 57 (3)
Moldovan Mariana - 87 (4)
Moldovanu R - 83 (4)
Moraru Evelina - 113 (1)
Mungiu O C - **11 (2)**
Munteanu Mihaela - 143 (2), **185 (4)**
Munteanu V - 139 (1), 93 (2)
Murariu Isabella - 79 (4)
Murgu Alina - 57 (2)
Muscă Simona - 139 (2)
Mustaţă T - 35 (1)

Naum G - 143 (3)
Năstasă V - 45 (4)
Nechifor M - **125 (1)**, **179 (1)**, **181 (1)**, 87 (3), 137 (4), 37 (4), **179 (4)**, **181 (4)**
Neculoiu M - 87 (4)
Nedelcu Doina - 93 (2)
Negru D - 153 (1)
Neumann C P P - **161 (2)**, 141 (4)
Niculescu D - 77 (1), 81 (1), 89 (2), 91 (4)
Nistor N - 63 (4)

Onofriescu M - 143 (3)

Paiu C - 139 (1)
Panaite Şt - **119 (2)**, 141 (4)
Pandele G I - 65 (1), 127 (3), 55 (4)
Pandeli C - **139 (1)**
Pavelescu M - 45 (4)
Păduraru D - 87 (3)
Pelz K - 161 (4)
Petrescu Gh - 15 (3)
Pieptu D - **95 (4)**
Plămădeală P - **111 (4)**
Pleşa C - 81 (1), **89 (2)**, 83 (4), 91 (4)
Poiată Antonia - 97 (2), 109 (2), **131 (2)**
Popa Cristina - 131 (2)
Popa M - 95 (4)
Poparda O - 57 (3)
Popovici C G - 125 (2)
Pricop M - **139 (2)**
Prodan Rodica - 59 (1)
Profire Lenuţa - 131 (4)
Pugeat M - **11 (4)**

Querleu D - 157 (1)

Răilean R - 75 (2)
Răileanu I - 31 (4)
Rezlescu N - 151 (3)
Roguţ V - 71 (4)
Romanescu C - **9 (1)**
Rudnic Erica - **37 (3)**
Rugină Aurica - 57 (2)
Russu R - 57 (2)
Rusu Cristina - 143 (2)
Rusu Georgeta - **45 (2)**
Rusu Maria - 143 (3)
Rusu V - 31 (4)

Sabău M - **25 (3)**
Sandovici I - 21 (2)
Savu Anca - 119 (3)
Savu B - **85 (1)**, 93 (2), 119 (3)
Scripcaru Daniela - 153 (1)
Scurtu Roxana - 83 (3)
Sicinschi L - **103 (1)**
Slătineanu S - 139 (2), 15 (3), 75 (4)
Slătineanu Simona Mihaela - 37 (4)
Socolov Demetra - 153 (1), **123 (4)**
Socolov R - **159 (2)**, 123 (4)
Socolov R V - 157 (1)
Sorete-Arbore Adriana - **25 (1)**
Stadoleanu Carmen - 117 (4)
Stan Gh - 143 (2)
Stanciu C - 7 (2), 135 (2)11 (3), 21 (3), 43 (3), 51 (3), 51 (4)
Stanciu Gabriela Oana - 135(2), 21(3)
Stănescu Ursula - 133 (1)
Stătescu C - 95 (4)
Stoica Anca Roxana - 75 (2)
Stoica Ortansa - **21 (2)**
Stolnicu Simona - 101 (4)
Strat V - 89 (2)
Stratone Ana - **71 (4)**
Stratone Carmen - 71 (4)
Strugariu Georgiana - 111 (4)

Şerban D N - **37 (4)**
Ştefanache Felicia - **59 (1)**, 39 (2)
Ştefănescu Cipriana - **31 (4)**
Şunel V - 45 (4)

Taraşi Iuliana - 43 (3)
Târcoveanu E - **15 (1)**, **77 (1)**, 89 (2), **175 (2)**, **159 (3)**, 83 (4), 91 (4)
Tatarciuc Monica - 119 (2), 161 (2), **141 (4)**
Teslariu Elena - 125 (1)
Tomoşoiu Cornelia - 139 (2)
Topoliceanu F - 71 (4)
Trifan Anca - 143 (1), 135 (2), **11 (3)**, **21 (3)**
Tuchiluş Cristina - 131 (2)

Ţarcă Ana- **113 (3)**
Ţepeluş Maria - 75 (4)

Ungureanu Cristina - 31 (3), 21 (4)
Ungureanu G - **31 (2)**
Urzică Anca - 107 (3)

Varvara Roxana - 71 (1)
Viţelariu Anca - 119 (2), 161 (2), 141 (4)
Viţelaru Eugenia - 153 (1)
Vlad A - 93 (2), 119 (3)
Vlad Al - 67 (4)
Voitcu Mariana - 107 (3)
Voloşciuc M - 127 (3)
Volovăţ Carmen - 63 (2)
Vulpoi Carmen - 75 (2)

Wittmer Annette - 161 (4)

Zamfir Carmen - 87 (3), **91 (3)**, **137 (4)**
Zanoschi C - 123 (4)
Zbranca E - 75 (2),155 (2)
Zlei Mihaela - 75 (4)
Zugun F - 75 (4)

INDEX ALFABETIC - CUVINTE CHEIE

Abdominal Pregnancy -139 (2)
Abdominal Surgery - 83 (4)
Achalasia - 93 (2)
Action Potential - 25 (3)
Acute Hepatitis -119 (1)
Adenoma - 157 (4)
Adrenal Gland - 91 (3)
Adrenoceptors - 37 (4)
Advanced Glycosylation Endproducts - 35 (1)
Agmatine - 125 (1)
Ains - 37 (3)
Alcoholism - 71 (4)
Alitiazic Cholecistitis - 91 (4)
Aluminum - 107 (3)
Alzheimer - 107 (3)
Ammenorrhea - 75 (2)
Anaerobs - 117 (4)
Androgenes - 11 (4)
Angiofolicular Hyperplasia - 133 (3)
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors - 57 (3)
Ano-Rectal Manometry - 43 (3)
Anthropology - 101 (3)
Antiacids - 45 (2)
Antibiogram - 109 (2)
Antibiotic Resistance - 109 (2)
Antimicrobial Prophylaxis - 55 (1)
Antireflux - 93 (2)
Arterial Blood Pressure - 71 (1)

Bacteria - 29 (1)
Bactericidal Activity - 117 (4)
Barraquer-Simons Syndrome - 155 (2)
Barret's Esophagus - 143(1)
Basal Ganglia - 59(1)
Beta-Lactams - 123 (3)
Bleeding - 123 (3)
Blood Pressure - 125(1)
Body Composition - 75(2)
Bone Biopsy - 31 (3), 21 (4)
Breast Cancer - 77(1), 143 (3)
Breast Carcinoma - 101 (4)
Bronchial Asthma - 89(1)
Bronchodilatatory Effect - 131 (4)
Burn Scar - 95 (4)

C. Coli - 103 (1)
Calcitriol Production - 31 (3), 21 (4)
Calcium Phosphorus Ballance - 31 (3), 21 (4)
Campylobacter Jejuni - 103(1)
Cancer - 43(1), 89 (2), 151(2)
Cancer Pain - 129 (1)
Carcinoma - 103 (2), 95 (4)
Cardiac Impairment - 63 (4)
Cardiac Performance - 63 (3)
Cardiovascular - 37 (4)
Cardiovascular Risk Factor - 31 (2)
Cement - 147 (4)
Cerebrospinal Fluid - 83 (3)
Cervical Cancer - 157 (1), 123 (4)
Cervical Stenosis - 153 (1)
Chemical Properties - 133 (1)
Chemotherapy - 103 (2)
Cholecistectomy - 91 (4)
Chromosomal Translocations - 27 (4)
Chronic Bronchitis - 83 (4)
Chronic Hepatitis - 113 (1), 135 (2)
Chronic Myocardial Infarction - 63(3)
Chronic Renal Failure - 63 (4)
Cmv Infection - 153 (4)
Cognitive Deficits - 59(1)
Colonoscopy - 51 (4)
Computer - 161 (2)
Computer-Aided Training - 167 (4)
Condensation Of Cytoplasmatic Area - 91 (3)
Corrosion Waves - 119 (2)
Corticotherapy - 83 (3)
Cytotoxiticy - 75 (4)

Dental Alloys - 119 (2)
Dento-Periodontal Stress - 141 (4)
Dermatoglyphics - 113 (3)
Diabetes Mellitus - 57 (3), 11 (4)
Diabetic Angiopathy - 35 (1)
Diacyglycerol - 35(1)
Diarrhoeal Disease - 103 (1)
Dna/Hbv Mutation - 113 (1)
Dose-Rate Curves - 27 (4)
Duplex Doppler Us - 119 (1)
Dysfunctional Uterine Bleeding - 159 (2)

Echocardiography - 63 (4)
Electrocardiography - 53 (3)
Electroencephalography - 71 (4)
Electromicroscope - 91 (3)
Elisa - 99 (1)
Enamel Matrix Proteins - 147 (4)
Ender Nailing - 77 (3)
Endoscopy - 143 (1), 51 (4)
Enterobacteriaceae - 131 (2)
Epidemiology - 49(1)
Essential Arterial Hypertension - 113 (2)
Excitable Tissues - 119 (2)
External Fixation - 77 (3)

Facio-Auriculo-Vertebral Syndrome - 127 (3)
Facomatosis - 143 (2)
Familial Cancer - 21 (2)
Fibrocystic Disease - 101 (4)
Finite Element Method - 141 (4)
Free Radical - 15 (2)
Gallstones - 53 (3)
Gas Chromatography - 161 (4)
Gastric Cancer - 51 (3)
Gastric Stump Cancer - 51 (3)
Gastritis - 43(1)
Gastroesophageal Reflux Disease - 21 (3)
Goldenhar Syndrome - 127 (3)
Gravis - 103 (2)
Guineea Pig - 87 (3)

H_2-Receptor Antagonists - 45 (2)
Hbv - 113 (1)
Hdv - 113 (1)
Heart Blocks - 53 (3)
Heart Failure - 55 (4)
Helicobacter Pylory - 43(1), 99 (1), 51 (3)
Hepatic Artery Flow - 119 (1)
Hereditary Cancer - 21 (2)
Hernias - 83 (4)
High Gradient Magnetic Separation - 151 (3)
High-Grade Dysplasia - 143 (1)
Hiperthyroidism Surgical Treatment - 81 (1)
Hiv - 113 (1)
Hiv/Aids School Education - 95 (3)
Hyperparathyroidism - 157 (4)
Hypertension - 71 (3), 37 (4)
Hypoanabolic Syndrome - 75 (2)
Hysteroscopy - 159 (2)

Imidazolines - 37 (4)
Immunostimulant Effects - 133 (1)
Indicator Of Malignancy - 153 (1)
Infection - 43(1), 51 (2)
Intensive Care Unit - 81 (2)
Interferon - 135 (2)
Intersex - 85 (1)
Intraductal Hyperplasia - 101 (4)
Invasive Thymomas - 103 (2)
Ionic Channels - 25 (3)
Iron Deficiency Anemia - 51 (4)
Irritable Bowel Syndrom - 43 (3)
Isoeffective Schedules - 163 (1)

Kidney Trauma - 139 (1)

Laparoscopic Lymphadenectomy - 157 (1)
Laparoscopy - 83 (4), 91 (4)
Larynx - 151 (2)
Leukemia - 67 (4)
Limphoma - 67 (4)
Linear-Quadratic Model - 163 (1)
Lipodystrophy - 155 (2)
Local Antibiotics - 125 (2)
Lutheolysis - 87 (3)

Lymphoproliferative Disorders - 133 (3)

Macromolecular Compounds - 133 (1)
Magnesium - 125 (1)
Magnetic Capture - 151 (3)
Malondialdehide - 89 (1)
Measles - 95 (1)
Menorrhagia - 159 (2)
Menu Intake - 107 (3)
Metabolic Effects - 57 (3)
Metal Cations - 45 (2)
Methylxanthines - 45 (2)
Metronidasole - 125 (2)
Miastenia - 103 (2)
M-Nitrobenzoyl-Asparagic Acid - 45 (4)
M-Nitrobenzoyl-Asparagine - 45 (4)
Molecular Genetics - 39 (2)
Mortality - 123 (4)
Multiple Endocrine Neoplasia - 157 (4)
Mycobacterium Tuberculosis - 161 (4)
Myocardial Hypertrophy - 25 (3)
Myocardical Infarction - 65 (1)
Myotomy - 93 (2)

N K Cell - 75 (4)
Nephritis - 155 (2)
Neuroblastoma - 67 (4)
Neurofibromatosis - 39 (2)
New Viruses - 51 (2)
Nitric Oxide - 15 (2)
Nonprotein - Sh Groups - 89 (1)
Nonsteroidal Anti-Inflammatory

Occlusion - 119 (3)
Ocular Affections - 113 (3)
Ocupational Stress - 113 (2)
Omphalo-Enteric Conduct - 119 (3)
Oncogenes - 21 (2)
Open Fracture - 77 (3)
Optical Impression - 161 (2)
Orthopaedic Surgery - 55(1)
Osteoarticular Changes - 67 (4)
Osteosarcoma - 111 (4)
Ovaires Polykystiques - 11 (4)
Ovarian Tumour - 139 (2)
Oxidative Stress - 35(1), 89 (1), 15(2)

Pancreatic Head - 89 (2)
Parkinsons's Disease - 59(1)
Periodontal Regeneration - 147 (4)
Periodontitis - 125 (2)
Photophobia - 83 (3)
Phyllodes Tumours - 77 (1)
Physical Training - 65(1)
Plantago Species - 133 (1)
Plasmocytoma - 151 (2)
Pneumococcal Meningitis - 37 (3)
Portal Blood Flow - 119 (1)
Post-Menopausal Endometrial Fluid - 153 (1)
Pregnancy - 75 (4)
Pretest-Posttest Program - 95 (3)
Prolonged Fever - 153 (4)
Prostaglandin F2α - 87 (3), 137 (4)
Prostate - 87 (4)
Prosthetic Appliances - 141 (4)
Pylor Preservation - 89 (2)

Quinolones - 117 (4)

Radioinduced Sarcomas - 27 (4)
Radiotherapy - 103 (2)
Recurrent Dislocation - 79 (4)
Red Blood Cells - 151 (3)
Reduced Glutathione - 89 (1)

Salmonella - 109 (2)
Saps - 97 (2)
Scaling - 125 (2)
Schauta Radical Hysterectomy - 157 (1)
Scintigraphy - 143 (3), 31 (4)
Seizure - 135 (2)
Sentinel Node - 31 (4)
Sepsis - 97 (2)
Shoulder - 79 (4)
Sorbitol - 35(1)
Stomatognat System - 101 (3)
Subcortical-Cortical Circuits - 59 (1)
Superoxide Anion - 15 (2)

Third Generation Cephalosporins - 131 (2)
Thymic - 103 (2)
Time-Dose Modeling - 163 (1)
Total -Sh Groups - 89 (1)
Toxic Adenoma - 81 (1)
Toxoplasmosis - 57 (2)
Tramadol - 129 (1)
Translocation - 29(1)
Transurethral Resection - 87 (4)
Tumor Supressor Genes - 21 (2)

Urlian Meningitis - 83 (3)

Vaccine - 95 (1)
Viral Meningoencephalitis - 51 (2)

Web-Based Education - 167 (4)

7-(2-Hydroxy-3-(4-Acetamido)-Phenoxy-Propyl)-8-R-1,3-Dimethyl-Xanthine - 131 (4)
8-R-1,3-Bis-(1,3 Dimethyl-Xanthin-7yl)-2-Hydroxypropane - 131 (4)

Zinc - 125 (1)

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei nu vor fi acceptate.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării articolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16). Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE scrise cu capitale, bold, necentrate
DISCUŢII ŞI CONCLUZII caractere de 10 pts
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate (cu extensia TIF) şi prelucrate ulterior pe calculator, introduse în text ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text.

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III capitale, 10 pts
Date analitice comparative bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Revistă :

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal. Lett.*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte :

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte :

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel. : (032) 230323 ; Fax : (032) 230485